Titres et travaux scientifiques du Dr. I. Straus, Professeur de pathologie experimentale et comparee a la Faculte de medicine, medecin de l'Hopital de la charite

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr I. STRAUS

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de médecine,

Médecin de l'hôpital de la Charité.

PARIS

TYPOGRAPHIE CHAMEROT ET RENOUARD

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19

1893.

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr I. STRAUS

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr I. STRAUS

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de médecine,

Médecin de l'hôpital de la Charité.

PARIS

TYPOGRAPHIE CHAMEROT ET RENOUARD

19, RUE DES SAINTS-PÈRES, 19

1893

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR I. STRAUS



SECTION I

TITRES SCIENTIFIQUES

Interne à l'hôpital civil de Strasbourg (1866-1869).
Docteur en médecine (Strasbourg, 1868).
Lauréat de la Faculté de médecine de Strasbourg (1867 et 1869).
Chef de clinique de la Faculté de médecine de Paris (1873-1875).
Médecin du Bureau central des hôpitaux, 1876. — Médecin de la Charité, 1892.
Agrégé à la Faculté de médecine (1878).
Professeur de pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de médecine (1888).
Lauréat de l'Institut (Académie des sciences). Prix Bréant (1884).
Lauréat de l'Académie de médecine. Prix Monbinne (1885).
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris.
Membre, ancien vice-président de la Société de biologie.
Membre de la Société des sciences, agriculture et arts de la Basse-Alsace (Strasbourg).
Membre correspondant de la Société impériale royale de médecine de Vienne.
Membre associé de l'Académie de Pérouse.
Membre honoraire de la Société médicale de Finlande (Helsingfors).

ENSEIGNEMENT

Cours libre, professé à l'école pratique de la Faculté de médecine de Paris, en 1876 et 1877, sur la *Pathologie interne*.

Cours de Pathologie générale (comme suppléant de M. le professeur Bouchard), dans le semestre d'hiver 1882-1883.

Cours auxiliaire d'anatomie pathologique, professé à la Faculté de médecine pendant l'année scolaire entière de 1881-1882 et de 1884-1885 ; pendant un semestre, ce cours comportait des démonstrations pratiques d'anatomie pathologique.

Cours de pathologie expérimentale et comparée fait chaque année, depuis 1888, à la Faculté de médecine de Paris. Ce cours est consacré à l'étude expérimentale des maladies infectieuses et à l'enseignement théorique et pratique de la bactériologie, dans ses applications à la médecine.

M. Straus dirige en même temps le *laboratoire de pathologie expérimentale* de la Faculté, où un certain nombre de médecins français et étrangers ont fait des recherches originales qui sont mentionnées à la fin de cet exposé.

SECTION II

TRAVAUX ORIGINAUX

MALADIES INFECTIEUSES. — BACTÉRIOLOGIE

Charbon.

1. — *Recherches expérimentales sur la transmission des maladies virulentes aiguës de la mère au fœtus*, en collaboration avec M. Chamberland.

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1882, pp. 683-684.)

2. — *Passage de la bactéridie charbonneuse de la mère au fœtus*, en collaboration avec M. Chamberland.

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 16 déc. 1882 et *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 18 déc. 1882.)

3. — *Recherches expérimentales sur la transmission de quelques maladies virulentes, en particulier du charbon, de la mère au fœtus*, mémoire fait en collaboration avec M. Chamberland.

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1882, t. I, p. 136-175.)

4. — *Rôle des microbes pathogènes dans la transmission héréditaire des maladies infectieuses.*

(*Le Bulletin médical*, 1887, p. 131.)

L'étude de l'hérédité des maladies infectieuses (et celle de certaines transmissions héréditaires d'immunité qui en est un des corollaires) est entrée dans une phase nouvelle à la suite des progrès réalisés en bactériologie. Pour ces problèmes, jusqu'ici si mystérieux, les recherches récentes tendent de plus en plus à mettre en évidence, d'une façon rigoureuse, l'intervention des mêmes facteurs que ceux que nous voyons entrer en jeu dans la vie extra-utérine, c'est-à-dire des microbes pathogènes.

En clinique humaine, la transmission de certaines maladies virulentes aiguës de la mère au fœtus est connue depuis fort longtemps ; sont surtout instructifs à cet

égard les faits de variole intra-utérine et congénitale (enfants de mères atteintes de variole pendant la grossesse, qui naissent avec des cicatrices de petite vérole, ou en pleine éruption variolique, ou revêtus de l'immunité contre l'inoculation de la variole ou de la vaccine).

Au point de vue expérimental, l'hérédité parasitaire a été abordée pour la première fois, et d'une façon décisive, par M. Pasteur, dans ses travaux sur les maladies des vers à soie : comment les corpuscules de la pébrine se transmettent aux œufs des papillons, pourquoi les papillons corpusculeux donnent, dans certains cas, des œufs corpusculeux, dans d'autres des œufs privés de corpuscules, tous ces problèmes résolus par M. Pasteur constituent aujourd'hui encore un modèle pour l'étude de l'hérédité parasitaire et infectieuse.

Transmission au fœtus de la bactéridie charbonneuse. — En ce qui concerne les maladies infectieuses des animaux supérieurs, la transmission du *charbon* fut l'objet des premières recherches expérimentales. Elles donnèrent des résultats inattendus : Brauell d'abord, puis Davaine, Chauveau, Bollinger, etc., furent unanimes à constater que la maladie charbonneuse ne se transmet pas de la mère au fœtus, que le *bacillus anthracis* est incapable de franchir la barrière placentaire, que les liquides et les tissus du fœtus ne contiennent pas de bactéridies, pendant que ceux de la mère en pullulent ; cette notion était devenue classique.

En 1882, elle reçut une nouvelle confirmation de la part de MM. Arloing, Cornevin et Thomas, dans leurs recherches sur le *charbon symptomatique;* ils s'assurèrent que la bactérie du charbon symptomatique, chez la brebis pleine, traverse le placenta et envahit le fœtus ; ils enregistrèrent ce fait comme un caractère différentiel de plus à ajouter à ceux qui distinguaient déjà le charbon symptomatique du vrai charbon.

Mes expériences, faites avec M. Chamberland, ont porté, comme celles de Davaine, sur des femelles de cobayes pleines, inoculées du charbon à diverses périodes de la gestation et qui succombaient à la maladie au bout de 30 à 60 heures. Les fœtus furent extraits et ouverts, avec les précautions nécessaires, de façon à éviter avec certitude toute contamination par le sang maternel. Sur chaque fœtus de la portée, des prises de sang furent faites dans le cœur et dans le foie ; le sang ainsi recueilli fut : 1° soumis à l'examen microscopique ; 2° semé dans du bouillon ; 3° inoculé à un certain nombre de cobayes.

L'examen microscopique du sang fœtal (pratiqué, il est vrai, sans l'emploi des colorations) ne révéla pas la présence de bactéridies ; à cet égard nos résultats semblaient confirmatifs de ceux de Brauell et de Davaine.

Il en fut autrement des cultures. Plusieurs éventualités se présentèrent : dans certains cas, tous les petits de la portée donnèrent du sang dont la culture fut

féconde; dans d'autres cas, sur une portée de 3, 4, 5 fœtus, le sang de quelques-uns ou d'un seulement fut semé avec succès; dans certains cas (tout à fait exceptionnels) le sang puisé dans tous les fœtus d'une portée demeura stérile. Des cas se sont présentés où, après avoir semé dans plusieurs ballons du sang recueilli sur un même fœtus, quelques-uns seulement de ces ballons cultivèrent, les autres demeurèrent stériles. Cela prouve combien les bactéridies sont peu nombreuses dans le sang fœtal; elles s'y trouvent, pour ainsi dire, à l'état d'unités, puisqu'on peut prélever sur les fœtus une quantité notable de sang qui ne renferme pas de bactéridies[1].

En substituant par conséquent à l'examen microscopique du sang fœtal la méthode des cultures, beaucoup plus efficace et plus sûre, nous avons réussi à déceler dans ce sang la présence de bactéridies, fait nié par nos prédécesseurs.

En inoculant du sang fœtal à des cobayes, tantôt les inoculations échouèrent, tantôt elles donnèrent des résultats positifs et les animaux inoculés succombèrent au charbon. Le sang des fœtus se montrait d'autant plus sûrement virulent qu'on en inoculait des quantités plus grandes.

Ces résultats ont été obtenus à n'importe quelle période de la gestation et quel que fût le moment, après la mort, où l'autopsie a été pratiquée; plusieurs fois celle-ci a pu être faite *immédiatement après la mort de la mère*, écartant ainsi l'objection du passage *post mortem* de la bactéridie à travers le placenta.

Le placenta ne constitue donc pas, comme on le croyait jusqu'alors, une barrière infranchissable pour le *bacillus anthracis;* il n'est pas un *filtre parfait*, mais il joue cependant un rôle de filtration manifeste, en ce sens qu'il ne laisse passer qu'un nombre restreint de microbes. Dans quelques cas seulement, exceptionnels, la filtration semble parfaite et le sang du fœtus ne possède ni bactéridie ni virulence. La loi de Brauell-Davaine, qui généralise une exception, est donc erronée.

Nos recherches sur la transmissibilité du charbon de la mère au fœtus furent répétées et confirmées par un grand nombre d'expérimentateurs (Perroncito, Koubassof, Malvoz, Birch-Hirschfeld, Morisani, etc.). Cette notion nouvelle du passage de la bactéridie de la mère au fœtus est importante, non seulement au point de vue de la théorie de l'hérédité infectieuse, mais aussi pour l'interprétation de l'immunité conférée dans certains cas par la mère au fœtus et même, d'une façon plus générale, pour l'explication du mécanisme de l'immunité. M. Chauveau est le premier qui ait signalé des cas d'immunité contre le charbon acquise à l'agneau nouveau-né par le fait de la maladie de la mère, contractée par la gestation. Convaincu de

1. Pour affirmer que le corps du fœtus ne contient pas de bactéridies, il aurait fallu ensemencer la *totalité* de son corps. Il est certain que si l'on avait prélevé, sur chaque fœtus, des quantités encore plus notables de sang et de fragments de tissus que nous ne l'avons fait, le nombre des cas négatifs aurait été beaucoup plus faible et peut-être nul.

l'exactitude de la loi de Brauell-Davaine, M. Chauveau en tirait cette conclusion que « le contact direct de la bactéridie avec l'organisme fœtal n'est pas nécessaire pour conférer à cet organisme l'immunité ». Conclusion extrêmement grave et qui a conduit cet expérimentateur à formuler, pour la première fois, la possibilité de la vaccination par des substances solubles. Cette « vaccination chimique », comme on l'a appelée, a été depuis mise en évidence par des expériences directes et n'est plus contestable; elle le serait sans doute encore, si nous ne possédions que les faits d'immunité contre le charbon conférée au nouveau-né par le fait de la maladie maternelle; cette immunité peut tout aussi bien tenir au passage de quelques unités bactériennes, à travers le placenta, qu'à la filtration, à travers cet organe, de substances vaccinantes solubles.

Transmission au fœtus du vibrion septique. — Parmi les septicémies expérimentales, il en est une qui a été étudiée pour la première fois par M. Pasteur et à laquelle il a donné le nom de *septicémie expérimentale aiguë*; M. Koch l'a appelée depuis *œdème malin*. Cette septicémie est caractérisée par la présence d'un bacille mobile auquel M. Pasteur a donné le nom de *vibrion septique*; c'est un type de microbe anaérobie; c'est pour cette raison que, chez les animaux qui ont succombé à cette septicémie, on le rencontre en grande quantité dans les muscles et dans le tissu cellulaire avoisinant le lieu d'inoculation, ainsi que dans la sérosité péritonéale, tandis que dans le sang il est très peu abondant.

Nous avons inoculé le vibrion septique à des cobayes pleines; après la mort, le sang et les tissus des fœtus furent examinés avec soin au microscope, sans révéler la présence du vibrion septique. Mais, instruits par les expériences précédentes, nous eûmes recours à la méthode des cultures. Du sang des fœtus fut recueilli avec les précautions voulues dans un tube de verre effilé et cultivé, à l'abri de l'air, à l'étuve, pendant plusieurs jours. Au bout de ce temps, on y constata très facilement la présence du vibrion septique. Il est donc certain que ce microbe peut aussi passer de la mère au fœtus.

Transmission au fœtus du microbe du choléra des poules. — Nous démontrâmes cette transmission chez des lapines pleines inoculées avec des cultures virulentes du microbe du choléra des poules, en procédant comme il a été dit plus haut. Cette transmissibilité était établie, à la même époque, par M. F. Chambrelent (*Recherches sur le passage des éléments figurés à travers le placenta*, thèse de Bordeaux, 27 décembre 1882).

Sur les poules inoculées avec le microbe du choléra des poules, nous avons constaté, à l'examen microscopique, la présence du microbe non seulement dans le sang et dans les organes, mais aussi dans les *ovisacs*. Un lapin inoculé avec le liquide contenu dans un ovisac succomba en moins de vingt-quatre heures au

choléra des poules; c'est un exemple de véritable *infection oculaire* expérimentale.

5. — *Cas de charbon mortel.*

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1883, t. I, p. 200-211.)

Il s'agit d'une femme morte de pustule maligne dans le service de M. Lucas-Championnière qui voulut bien m'en confier l'autopsie. Cette femme travaillait dans une fabrique de crins; elle se sentit piquée à la joue droite par un fragment de crin; une pustule maligne caractéristique se développa et elle mourut du charbon six jours après; l'excision de la tumeur ne put être faite que six heures avant la mort. A ce moment, je pratiquai l'examen du sang pris d'une piqûre au doigt; il contenait des bactéridies en assez grand nombre et les globules rouges étaient agglutinés. Je portai aussitôt un pronostic mortel : chez l'homme, ainsi que chez les animaux (moutons, rongeurs), dès que les bactéridies font apparition dans le sang de la circulation générale, la mort est imminente et certaine. Des traces de ce sang, semées dans du bouillon, donnèrent la culture caractéristique; celle-ci, ainsi que le sang lui-même, inoculés à des cobayes, les firent périr du charbon type.

C'est le premier cas de charbon chez l'homme en France où l'examen histologique a été fait à l'aide des méthodes nouvelles de coloration.

Au point de vue macroscopique, il y a surtout à relever les lésions énormes que présentait la muqueuse de l'estomac et de l'intestin, couverte de plaques ecchymotiques, gangréneuses et de saillies ressemblant à des furoncles.

Sur les coupes des divers organes, colorées à l'aide du violet de gentiane, on constata les particularités suivantes. Les coupes de la pustule excisées ne contenaient que peu de bacilles. Les ganglions lymphatiques de la région sous-maxillaire et sterno-mastoïdienne du côté correspondant à la pustule offraient à l'œil nu une augmentation de volume considérable et un aspect ecchymotique. A l'examen microscopique, réplétion énorme des follicules ainsi que des sinus par les bactéridies. Les ganglions homologues du côté gauche en renfermaient un nombre beaucoup plus faible. Les choses se passent donc chez l'homme ainsi que Pasteur et Toussaint l'ont constaté chez le mouton, où les ganglions, recevant les lymphatiques partant du lieu d'inoculation, forment un foyer de multiplication intense des bactéridies.

Sur les coupes de la rate, du foie, du poumon, du rein, réplétion des capillaires par une véritable injection bactéridienne. L'épithélium du rein, tant dans les tubes contournés que dans les tubes droits, paraissait intact.

Les coupes pratiquées sur les plaques furonculeuses ou gangréneuses de l'estomac et de l'intestin montrèrent une réplétion bactéridienne telle, que le tissu de la muqueuse et de la sous-muqueuse paraissait converti en un feutrage serré de

hachures bleues entre-croisées. Le charbon humain mortel, même quand il est contracté par une inoculation à la peau (pustule maligne), est remarquable par la fréquence et l'intensité des lésions gastro-intestinales; on observe la même particularité dans le charbon inoculé sous la peau aux grands animaux (bœuf, cheval), contrairement au charbon inoculé des rongeurs, où les lésions intestinales font presque entièrement défaut.

6. — *Contribution à l'anatomie pathologique de la pustule maligne.*

(*Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, pp. 129-144 avec 2 planches.)

La description anatomo-pathologique de la pustule maligne présente encore bien des lacunes, malgré les recherches de Davaine, de Koch et de Cornil. Cela tient à ce qu'il est assez rare que l'on ait l'occasion de pratiquer l'examen de pustules malignes qui ne soient pas désorganisées par un traitement local, surtout des cautérisations; ou bien encore l'examen portait sur des pustules de date trop ancienne, profondément modifiées par la gangrène, d'où l'impossibilité d'étudier les lésions naissantes, qui surtout sont instructives. J'ai eu l'occasion de pratiquer l'examen détaillé d'une pustule maligne *intacte*, excisée par M. Peyrot, chirurgien de l'hôpital Tenon, au troisième jour de son développement. Cette pustule maligne s'était développée sur la partie latérale du cou, chez un homme exerçant la profession d'« aplatisseur de cornes »[1]; elle consistait en une petite tumeur, à peine saillante, grosse comme une olive, d'aspect phlycténoïde, brun noirâtre au centre, rouge à la périphérie; au pourtour immédiat existait une couronne de vésicules satellites très petites. La tumeur excisée fut immédiatement placée dans l'alcool absolu et, après durcissement, les coupes furent colorées, les unes à l'aide du picro-carminate d'ammoniaque ou de l'hématoxyline, les autres par la méthode de Gram, excellente pour mettre en évidence, dans les tissus, le *bacillus anthracis*. On put ainsi déterminer, d'une façon précise, la topographie exacte des bacilles et les lésions histologiques qu'ils provoquent.

L'examen donne des résultats variables, selon qu'il porte sur des coupes intéressant l'escarre centrale ou les vésicules satellites. L'escarre est surmontée d'une croûte, constituée par un exsudat amorphe, coagulé, reposant sur les débris du corps de Malpighi; la couche cornée de l'épiderme, à ce niveau, a totalement dis-

1. J'ai signalé, dans mes *Leçons sur le charbon*, la fréquence de la pustule maligne chez les individus exerçant cette profession d'*aplatisseurs de cornes*, assez répandue dans le quartier de Ménilmontant; elle consiste à débiter en lanières des cornes de bœufs, pour en faire des baleines pour corsets. Ces cornes, qui doivent être très longues, sont importées de l'Inde et de l'Australie et proviennent parfois d'animaux charbonneux.

paru. L'escarre est située au-dessous des vestiges encore subsistants du corps muqueux et est formée par le corps papillaire et par la partie supérieure du derme, mortifiés; *Son siège est donc rigoureusement dermique*. Elle consiste en une masse nécrosée, où toute structure et toute coloration nucléaire ont disparu; elle se colore, comme la croûte, en jaune par le picro-carmin. L'escarre est séparée des parties sous-jacentes du derme, encore vivantes, par un rempart épais de cellules embryonnaires, fortement colorées; au-dessous se voient le derme et le tissu cellulaire sous-cutané infiltrés, d'une façon diffuse, par des cellules embryonnaires nombreuses et par un exsudat albumineux interstitiel (œdème inflammatoire aigu). Telles sont les lésions anatomiques fondamentales, au niveau de l'escarre.

Sur les coupes colorées après l'action du picro-carmin, par la méthode de Gram, on constate d'abord que la croûte renferme, emprisonnées dans l'exsudat coagulé qui la forme, des bactéridies charbonneuses en nombre assez restreint, mêlées à d'autres bactéries ou microcoques; mais, même dans la croûte, les bactéridies charbonneuses prédominent de beaucoup numériquement. L'escarre présente, dans la masse homogène et privée de toute coloration nucléaire qui la constitue, une infiltration bactéridienne extrêmement abondante et presque à l'état de pureté. Les bactéridies sont de beaucoup plus abondantes et en nombre extrême au niveau de la ligne de séparation de l'escarre avec le derme sous-jacent, là où existe le rempart de cellules embryonnaires. Les bactéridies sont encore répandues à profusion, quoique beaucoup moins accumulées, dans le derme et le tissu cellulaire sous-jacent à l'escarre. A ce niveau, les follicules des poils et les glandes sébacées opposent une résistance remarquable à l'invasion bacillaire, qui s'arrête net au niveau de la capsule fibreuse des follicules; il en est de même pour les glomérules des glandes sudoripares.

Les coupes de la peau, au voisinage immédiat de l'escarre, permettent de se rendre compte de la formation des vésicules satellites. Les papilles sont extrêmement allongées et élargies, remplies de leucocytes dont le noyau se colore bien et de bactéridies tellement nombreuses que les papilles semblent formées presque exclusivement par un feutrage serré de bacilles. Le derme proprement dit et l'hypoderme sont, à un degré moindre, infiltrés de leucocytes et de bactéridies. L'épiderme qui recouvre le corps papillaire est sain sur sa plus grande étendue; les bacilles qui remplissent les papilles s'arrêtent, en général, au niveau des cellules profondes de Malpighi. Mais, par places, au sommet d'une papille, la couche épidermique est envahie et la papille est coiffée par une petite escarre formée de débris morts de l'épiderme et d'un feutrage très serré de bactéridies. On voit donc que dès que les bactéridies émergeant de la papille ont envahi l'épiderme, elles en amènent la mortification rapide et la formation de vraies escarres microscopiques. C'est par ce méca-

2

nisme que prennent naissance les escarres satellites plus grandes et visibles à l'œil nu qui entourent l'escarre centrale. Elles résultent de la confluence de plusieurs escarres microscopiques dues à l'effraction, par les bactéries, du revêtement malpighien d'un certain nombre de papilles, et à la mortification rapide de l'épiderme et du corps papillaire sous-jacent qui en est la conséquence. Le plus souvent, le processus s'accompagne d'un travail de vésiculation soulevant la couche cornée de l'épiderme, au-dessus de l'escarre; c'est ainsi que se forment les vésicules secondaires qui bordent l'escarre centrale.

Dans l'œdème charbonneux qui règne sur une grande étendue, au pourtour de la pustule maligne, les bactéridies occupent exclusivement le tissu cellulaire lâche sous-dermique; le *chorion et le corps papillaire n'en renferment pas*. Il y a là un contraste avec ce qui se passe au niveau et dans le voisinage immédiat de la pustule, où la végétation bacillaire est surtout intense dans le derme et le corps papillaire.

Le malade auquel on avait enlevé cette pustule maligne succomba le lendemain de l'excision, quatre jours après le début du mal, dans le collapsus; l'œdème charbonneux s'était étendu depuis le cou jusqu'à la crête de l'os iliaque. A l'autopsie, le sang du cœur et les organes ne contenaient que très peu de bactéridies. « On ne saurait donc, concluais-je, invoquer ici, pour expliquer la mort, l'invasion du sang par les bactéridies, ni leur pullullement dans les organes, ainsi que cela s'observe dans le charbon des moutons ou des rongeurs, et parfois aussi chez l'homme. Mais si l'on tient compte de l'œdème charbonneux, énorme, qui s'est développé chez cet homme, on sera moins surpris de l'acuité et de la malignité du cas. Il ne paraîtra pas trop téméraire de supposer que, dans cet immense foyer *local* de végétation bacillaire, un poison a pu être sécrété, dont l'absorption a provoqué chez cet homme l'ensemble des phénomènes auxquels il a succombé et qui rappellent de si près certaines intoxications, celle par la digitale ou la nicotine, par exemple. » Cette conclusion était formulée en 1887, alors que les poisons bactériens, le poison diphtérique non plus que celui du tétanos, n'avaient pas encore été mis en évidence.

7. — *Note sur l'action des rayons solaires sur la spore du bacillus anthracis.*

(Comptes rendus de la Soc. de biol., 1886, p. 473.)

Les expériences de M. Arloing ont montré que les spores de la bactéridie, semées dans un ballon contenant du bouillon et exposées aux rayons solaires pendant deux heures, sont tuées au bout de ce temps, alors qu'un ensoleillement d'une durée beaucoup plus longue, dans les mêmes conditions, est nécessaire pour tuer la bactéridie adulte ou les filaments mycéliens. Il faudrait donc admettre, ce qui est assez invraisemblable, que la spore, si résistante à tous les autres agents, est

particulièrement vulnérable à l'action de la lumière solaire. J'ai répété l'expérience de M. Arloing en la modifiant de la façon suivante : Des spores du *bacillus anthracis* sont semées, les unes dans du bouillon nutritif, les autres dans de l'eau distillée pure ; les deux ballons sont exposés aux rayons d'un vif soleil d'août. On constate que les spores placées dans le bouillon sont en effet tuées au bout de deux à trois heures d'exposition ; les spores placées dans l'eau distillée étaient encore vivantes et susceptibles de végétation au bout de dix heures. Dans le premier cas les spores, placées dans un liquide nutritif, commencent rapidement à végéter ; l'action des rayons solaires ne s'exerce donc plus sur la spore proprement dite, mais sur la spore en voie de germination, sur le bacille *naissant*. Comme tous les jeunes êtres, cette bactéridie naissante est plus fragile, non seulement que la graine, mais que la cellule adulte, le bacille ; dans ces conditions la lumière solaire la fait périr rapidement. Dans l'eau distillée, au contraire, les spores ne trouvant pas d'éléments nutritifs suffisants, demeurent longtemps incapables de végéter ; elles conservent donc, dans ce milieu, à l'égard de la lumière solaire, la résistance qui est leur attribut essentiel.

8. — *Réceptivité des chiens nouveau-nés pour le charbon.*

(*Archives de méd. expérim.*, 1889, p. 325.)

On sait que le chien adulte est très réfractaire au charbon. Toussaint a constaté que les jeunes chiens sont moins résistants ; toutefois ce ne fut que par l'injection directe de sang charbonneux dans la veine saphène qu'il réussit, dans deux cas, à amener la mort des animaux.

J'ai eu l'idée de m'adresser au *chien nouveau-né*, ou âgé de quelques jours seulement. Six chiens nouveau-nés reçurent sous la peau de la poitrine une injection de quelques gouttes de culture de charbon : au bout de vingt-quatre à trente-six heures, ils moururent, avec les lésions caractéristiques du charbon : œdème considérable au point d'inoculation, rate très volumineuse, le sang rempli de bactéridies.

Ces expériences montrent que la réceptivité des chiens nouveau-nés pour le charbon est extrêmement grande, supérieure à celle du cobaye. Il serait intéressant de déterminer à quel moment et sous quelles influences cette réceptivité disparaît.

9. — *Effets de l'inoculation du bacillus anthracis sur la cornée du lapin.*

(*Archives de méd. expérim.*, 1892, pp. 294-303.)

Eberth et v. Frisch ont pratiqué des inoculations sur la cornée de lapins avec des cultures de charbon ou avec du suc d'organes d'animaux charbonneux. Ils provoquèrent ainsi une tache opaque sur la cornée, due à la végétation de la bactéridie

entre les faisceaux de la cornée; cette tache se dissipait au bout de quelques jours; jamais les animaux ne présentèrent d'affection charbonneuse généralisée; tous demeurèrent en vie. Récemment, G. Frank répéta ces expériences; il ne réussit même pas à obtenir les effets locaux qui viennent d'être mentionnés. Il en conclut que la cornée est un terrain absolument stérile pour la bactéridie « qui y meurt, faute d'aliment, comme si on l'avait semée sur un morceau de fer ou de pierre ». Lubarsch n'obtint aussi que des résultats négatifs et considère la cornée comme revêtue d'une « immunité locale » à l'égard du charbon.

Mes expériences m'ont conduit à des résultats différents, qui établissent que l'inoculation du charbon sur la cornée du lapin peut non seulement provoquer une kératite bactéridienne, mais encore déterminer consécutivement une infection générale et la mort par le charbon. A l'aide d'une forte lancette, chargée de culture ou de sang charbonneux, je pratiquais plusieurs mouchetures au centre de la cornée, préalablement anesthésiée par la cocaïne. La cornée du lapin est assez épaisse et l'on peut faire cheminer obliquement la pointe de la lancette assez loin entre les lames de la membrane, sans crainte de pénétrer dans la chambre antérieure. Un certain nombre d'inoculations ainsi pratiquées échouèrent. Cet insuccès doit être attribué sans doute à la difficulté qu'il y a à introduire la matière virulente dans un tissu aussi serré que la cornée. Il faut alors recommencer et l'on finit par obtenir des résultats positifs. J'ai réussi ainsi, dans quatre cas sur cinq, à déterminer une kératite bactéridienne, suivie de généralisation et de la mort par le charbon. Les coupes de la cornée, au niveau de l'opacité graduellement envahissante que l'on provoque ainsi, donnent des images instructives quand on les traite par la méthode de Gram : on constate la présence de bactéridies charbonneuses typiques, disposées linéairement dans les fentes qui séparent les faisceaux de la cornée. La généralisation de la maladie s'effectua *au bout de sept à onze jours*, dans mes expériences, par propagation de l'œdème charbonneux à la conjonctive oculaire et aux téguments de la face. Cette lenteur de la généralisation et de la mort s'explique aisément par la lenteur du développement local du charbon sur la cornée.

10. — *Le charbon des animaux et de l'homme.*

(1 vol. in-8, de 223 p. Paris, 1887.)

Ce volume de leçons, faites à la Faculté de médecine en 1885 et 1886, est une monographie complète de la maladie charbonneuse, spontanée ou expérimentale, chez les animaux et chez l'homme. Cette publication a comblé une lacune, non seulement dans notre littérature, mais dans celle des autres pays.

Les passages suivants, extraits du chapitre d'introduction, marquaient l'oppor-

tunité d'une semblable publication, en même temps qu'ils en esquissaient le programme :

Rien de ce qui touche au charbon ne saurait nous laisser indifférents, car c'est la maladie type, celle qui a été la source des notions fondamentales. Presque tous les problèmes généraux que soulève la théorie parasitaire des maladies virulentes ont demandé au charbon leur solution et c'est là proprement le terrain où se sont livrées les grandes luttes décisives. Existence constante, dans cette maladie, d'un microbe spécial ; démonstration que c'est ce microbe, et lui seul, qui est la cause de la maladie ; étude des conditions de vie et de reproduction de ce micro-organisme, de ses deux états morphologiques, l'un bacillaire, éphémère et vulnérable, l'autre sporulaire, fait pour la résistance et la durée ; grâce à ces notions, l'étiologie de la maladie charbonneuse devenue aussi claire et aussi précise qu'elle était obscure auparavant ; la prophylaxie à son tour rendue plus pénétrante et plus efficace : toutes ces acquisitions, dues à des hommes tels que Davaine, Pasteur et Koch, ont fait du charbon ce qu'il est aujourd'hui : la base et l'assise inébranlable sur laquelle repose la doctrine parasitaire des maladies contagieuses...

Dans l'état où en sont arrivées aujourd'hui nos connaissances sur les maladies infectieuses, avec ce que nous savons d'une façon positive sur la cause du charbon, du choléra des poules, de certaines septicémies, de la tuberculose, de la morve, etc., on peut dire que les preuves sont déjà suffisantes pour assurer le triomphe de la doctrine micro-parasitaire. Celle-ci, dans sa formule générale, n'est plus guère contestée, et les découvertes de l'avenir ne feront que la confirmer et que remplir des cadres déjà établis. Mais aussi, avec les progrès réalisés, les exigences se sont accrues ; une maladie infectieuse étant donnée, il ne faut pas se contenter de découvrir le microbe qui la détermine et de prouver, par la culture et l'inoculation, qu'il est la cause du mal. Le problème étiologique doit être compris d'une façon plus large. Le microbe pathogène une fois connu, il importe d'expliquer et de préciser par les propriétés, les mœurs et l'histoire naturelle de ce microbe, l'étiologie tout entière de la maladie, telle que nous l'enseignait déjà, mais avec des lacunes, des hésitations et parfois des contradictions apparentes, l'observation clinique. Il faut que ces notions nouvelles nous montrent comment la maladie se contracte, comment elle envahit l'économie, comment le contage se transmet, comment il peut persister, avec sa virulence, en dehors de l'organisme ; comment se créent les foyers endémiques ou les explosions épidémiques. — En ce qui concerne le charbon, presque tous ces problèmes sont résolus.

Enfin, si l'on envisage la prophylaxie proprement dite, le charbon justifie encore la qualification de maladie type que nous lui avons appliquée ; en effet, son histoire est intimement liée à l'une des grandes découvertes de ce siècle, due au génie de Pasteur, celle de l'atténuation artificielle des virus. Pour toutes ces raisons, la connaissance complète du charbon est l'introduction naturelle à l'étude des maladies infectieuses.

Choléra.

11. — *Exposé des recherches sur le choléra en Égypte*, en collaboration avec MM. Roux, Nocard et Thuillier.

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1883, p. [illegible], et *Revue scientifique*, 1883, 22 nov.)

12. — *Recherches anatomiques et expérimentales sur le choléra observé en Égypte, en* 1883, en collaboration avec MM. Roux, Nocard et Thuillier.

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1884, t. I, pp. [illegible], Mémoire avec 3 planches.)

13. — *Exposé des recherches sur le choléra à Toulon*, en collaboration avec M. Roux.

(*Bulletin de l'Académie de médecine*, 1884, 5 août.)

14. — *Leçons sur le choléra.*

(*Progrès médical*, 1884-1885.)

Lorsqu'en 1883 le choléra éclata en Égypte, nous avons été, à la demande de M. Pasteur, désignés pour l'étudier sur place. Les progrès récents accomplis dans l'étiologie des maladies infectieuses permettaient d'espérer que l'on pourrait aussi, avec chances de succès, aborder l'étude étiologique du choléra asiatique. Les circonstances ont fait que nous ne sommes arrivés en Égypte qu'à la fin de l'épidémie. Les recherches que nous avons alors entreprises pour déterminer l'organisme pathogène de la maladie ainsi que les expériences sur la transmission de choléra aux animaux n'ont pas conduit à la solution du problème. Toutefois, au cours de cette étude, un certain nombre d'acquisitions ont été faites, surtout au point de vue anatomo-pathologique, et qui ont été confirmées dans les épidémies qui ont depuis sévi en Europe.

Entérite cholérique. — La lésion la plus frappante et la plus constante du choléra est celle de l'intestin grêle; la description macroscopique en a déjà été faite, et de main de maître, dès l'épidémie de 1832, par Cruveilhier. Histologiquement, elle est caractérisée surtout par la desquamation du revêtement épithélial : les villosités ainsi que les portions de la muqueuse qui les séparent et les orifices des glandes de Lieberkühn sont totalement dépouillés d'épithélium. Cette desquamation existe non seulement sur l'intestin des sujets autopsiés plusieurs heures après la mort, mais encore sur des pièces provenant de cadavres ouverts une demi-heure ou presque immédiatement après la mort. C'est donc à tort que Parkes et Cohnheim l'ont considérée comme étant un phénomène purement cadavérique. Le tissu de la muqueuse et des villosités, ainsi que la sous-muqueuse, sont infiltrés de leucocytes, surtout dans le voisinage de l'iléon ; il en est de même, à ce niveau, des follicules isolés et des plaques de Peyer ; les capillaires et les veinules sont extrêmement congestionnés. Au point de vue anatomique, la lésion intestinale est donc une *entérite aiguë desquamative*. Dans les cas prolongés, avec ou sans réaction typhoïde, les lésions intestinales sont plus profondes, de nature ulcéreuse ou gangréneuse et envahissent le gros intestin.

Rein cholérique. — Après l'intestin, c'est le rein qui est le plus profondément altéré dans le choléra; les altérations varient selon que les individus ont succombé

rapidement ou pendant la période de réaction. Pour l'étude des lésions rénales, l'emploi de l'acide osmique comme agent fixateur et durcissant a été d'un secours précieux.

Dans les cas à marche aiguë, où la mort a eu lieu au bout de 24 ou 36 heures, on constate déjà une altération profonde de l'épithélium des tubes contournés. La lésion consiste essentiellement en une tuméfaction trouble, avec infiltration protéique du protoplasma des cellules. Les premiers anatomo-pathologistes qui ont décrit le rein cholérique, Reinhardt, L. Meyer et Buhl notamment, ont mentionné une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes sécréteurs, qui s'établirait d'une façon extraordinairement rapide; nous n'avons rien pu constater de semblable. Dans la masse granuleuse en laquelle s'est réduit le protoplasma des cellules, on distingue à grand'peine quelques très fines granulations que l'acide osmique colore en noir foncé. La poussière granuleuse dont il s'agit semble être, en partie du moins, de nature hématique, ainsi que le témoignent la coloration rosée qu'elle prend sous l'influence de l'éosine et la coloration brun verdâtre que lui communique le picro-carmin. L'altération des globules rouges du sang dans le choléra rend cette hypothèse fort plausible; du reste, une semblable infiltration hématique des cellules sécrétantes du rein a été déjà signalée dans d'autres maladies infectieuses, dans le rein palustre par MM. Kelsch et Kiener, dans le rein typhique par M. Renaut, et dans le rein diphtérique par M. Brault. Pendant que le protoplasma des cellules sécrétantes subit ces modifications, les noyaux continuent à se colorer, mais moins nettement que sur les reins normaux; par place, on constate un certain nombre de cellules sécrétantes converties en une masse granuleuse, sans noyau apparent. Le tissu conjonctif interposé entre les tubes contournés montre une distension énorme des capillaires, ainsi qu'on peut surtout s'en assurer sur les préparations fixées par l'acide osmique; en outre, les espaces intertubulaires sont fréquemment envahis par un exsudat albumineux; il existe un véritable œdème aigu, cholérique du rein.

Les glomérules de Malpighi sont frappés eux aussi et de la façon suivante : l'endothélium de revêtement de la capsule est desquamé; les capillaires glomérulaires sont remplis de globules rouges; entre la capsule et le bouquet glomérulaire, on constate fréquemment un exsudat albumineux identique à celui qui occupe les espaces de Ludwig; exceptionnellement, à l'exsudat est mêlé un certain nombre de globules rouges.

Sur les tubes droits des rayons médullaires et de la pyramide, les lésions sont tout aussi prononcées. Sur un certain nombre de tubes collecteurs, de gros ou de moyen calibre, le revêtement épithélial, par places, fait complètement défaut; ces tubes sont réduits à la membrane propre et au tissu conjonctif de soutien. La lumière du conduit est vide, comme si l'épithélium avait été chassé au pinceau, ou remplie

par un moule albumineux. Sur certains tubes, le revêtement épithélial n'a pas disparu, mais il est décollé de la membrane propre par un exsudat albumineux qui s'est interposé entre la paroi et la partie basale des cellules épithéliales, et a refoulé celles-ci, sous forme de manchon, dans la cavité du conduit. Un grand nombre de cellules desquamées occupent la lumière des tubes, prises et comme figées dans le coagulum albumineux. Sur d'autres points, le revêtement épithélial des canaux vecteurs est en place, mais les cellules sont comme aplaties, abrasées au niveau du noyau, qui subsiste seul entouré d'une couche mince de protoplasma.

Une image que l'on rencontre fréquemment et que nous avons fait figurer, est instructive, parce qu'elle fait prendre sur le fait le processus d'exfoliation épithéliale des tubes droits. On y voit la section transversale d'un tube collecteur de gros ou de moyen calibre revêtu de son épithélium en place, mais un peu aplati, et contenant dans son intérieur un deuxième manchon épithélial complet, concentrique, de diamètre moindre, séparé du premier par une nappe d'albumine coagulée. Ce manchon épithélial intérieur provient de la desquamation des tubes vecteurs situés en amont, et a été entraîné par l'urine fortement albumineuse dans les conduits collecteurs plus larges situés au-dessous. Sur des coupes pratiquées parallèlement à la direction des tubes droits, on s'assure que ces débris épithéliaux desquamés forment, par leur coalescence, de véritables moules épithéliaux.

Les vaisseaux droits interposés entre les tubes collecteurs sont fortement hyperémiés ; mais ce que l'on constate encore dans la pyramide de Malpighi, c'est qu'un certain nombre de canaux collecteurs sont entièrement remplis et comme injectés par des globules rouges, si bien que l'on est parfois embarrassé pour décider si c'est un vaisseau ou un tube urinifère que l'on a sous les yeux, quand ce tube est dépouillé de son épithélium. L'irruption du sang, qui est tout à fait exceptionnelle dans les tubes contournés, est donc très fréquente et extrêmement accusée dans la substance pyramidale et au niveau des rayons médullaires.

Les lésions du rein, chez les individus ayant succombé au choléra à une période tardive, pendant la *réaction typhoïde*, sont de même ordre, mais beaucoup plus profondes. Sur les canalicules contournés, l'épithélium strié a subi, par places, une destruction presque complète ; la lumière du conduit est dilatée, remplie de détritus granuleux et graisseux ; çà et là de grosses flaques graisseuses, colorées en noir d'encre par l'acide osmique. Sur certains points, l'épithélium des tubes contournés est moins altéré, la forme des cellules vaguement conservée ; les noyaux ne se colorent pas ou ne se colorent que faiblement par le carmin et l'hématoxyline. Tout aussi prononcées sont les altérations des tubes droits ; l'épithélium de beaucoup de tubes est complètement absent, ou n'est plus représenté que par des cellules presque ré-

duites au noyau; la plupart de ces tubes sont remplis par des moules albumineux emprisonnant des cellules épithéliales desquamées et déformées.

Il est à noter que ces lésions ne sont pas uniformément réparties; dans la région labyrinthique, aussi bien que dans la substance tubuleuse, elles sont distribuées par îlots, alternant avec des portions saines ou peu altérées.

En somme, les lésions suscitées dans le rein par le choléra paraissent surtout de nature régressive et se rapprochent à différents égards de la nécrose dite de coagulation; toutefois elles n'en présentent pas l'expression complète. Le protoplasma des cellules épithéliales subit une désintégration protéique, mais ne se convertit pas en blocs fibrineux, comme on l'observe dans l'infarctus blanc par exemple. D'autre part, les noyaux de ces cellules n'offrent pas l'état profondément réfractaire aux matières colorantes qui caractérise la nécrose de coagulation typique : la plupart se colorent faiblement et quelques-uns cessent de se colorer par le carmin, alors que des réactifs plus puissants, l'hématoxyline et les couleurs basiques d'aniline les colorent encore très nettement. Le processus confine à celui de la nécrose de coagulation, sans toutefois en réaliser le type complet; mais il s'agit là de processus similaires, de même nature, manifestement régressive et nécrosique.

Pour expliquer ces lésions, plusieurs pathologistes, M. Kelsch notamment et Cohnheim, invoquaient l'ischémie artérielle du rein pendant le stade algide du choléra; cette explication mécanique ne nous paraissait pas, dès cette époque, suffisante; nous attribuions surtout ces lésions à l'altération du liquide sanguin lui-même, altération due au poison cholérique. Comme preuve nous invoquions l'analogie manifeste des lésions rénales dans le choléra avec les lésions de cet organe dans d'autres maladies infectieuses, comme la fièvre typhoïde, la diphtérie, où l'ischémie artérielle et l'algidité font défaut.

Sang cholérique. — L'aspect poisseux du sang dans le choléra et la dyspnée qu'éprouvent les malades avaient depuis longtemps attiré l'attention sur les modifications de ce liquide. Nos recherches nous ont permis de constater fréquemment, dans le sang des cholériques recueilli immédiatement après la mort, des images particulières, rappelant certains organismes microscopiques. L'impossibilité de les colorer et l'insuccès constant des essais de culture montrèrent que nous n'avions pas affaire à des micro-organismes. Plus tard, nous avons reconnu que ces apparences étaient dues à une altération particulière de l'hémoglobine, fréquente chez les cholériques. Dans un certain nombre de cas, nous avons vu que du sang recueilli aussitôt après la mort laissait complètement déposer les globules, sans se coaguler, et donnait un sérum à réaction faiblement acide. Cette constatation, qui n'est pas sans importance au point de vue de la physiologie pathologique de la maladie, a été confirmée depuis par d'autres observateurs.

Essais de transmission aux animaux. — Il serait trop long de rappeler les nombreuses tentatives que nous avons faites pour donner le choléra aux animaux, soit par l'inoculation ou l'injection intra-veineuse de sang cholérique, soit par l'inoculation ou l'ingestion des selles caractéristiques. Les diverses espèces animales, y compris le singe, se sont constamment montrées réfractaires à l'introduction dans l'estomac ou dans le gros intestin de selles cholériques; ces tentatives sont restées sans effet, même lorsqu'on préparait les animaux en irritant leur tube digestif par des purgatifs violents.

Recherche du microbe pathogène. — Malgré les tentatives les plus variées de coloration et de culture, il nous a été impossible de déceler la présence d'aucun organisme non seulement dans le sang, mais dans les reins, le foie, la rate, les ganglions; tout aussi négatives ont été les mêmes recherches faites par M. Koch.

Les symptômes et les lésions du choléra sont de telle nature que c'est dans l'intestin surtout que l'on est conduit à rechercher la cause de la maladie. En Égypte, nous nous étions efforcés de trouver dans les tuniques intestinales un microbe spécifique. La méthode suivie dans cette recherche consistait à colorer dans une solution aqueuse de bleu de méthylène des coupes pratiquées sur des fragments d'intestin grêle durcis dans l'alcool. Dans les nombreuses coupes ainsi traitées, nous avions constaté que, dans un certain nombre de cas, les parties superficielles de la muqueuse, les conduits des glandes tubulées, la charpente des villosités et, par places, la sous-muqueuse renfermaient des micro-organismes divers et en nombre variable, selon la portion d'intestin examinée et selon la durée de la maladie. Les plus nombreux de ces organismes étaient des bacilles, d'aspect et de dimension variables; une des formes les plus fréquentes était un bacille rappelant assez l'aspect du bacille de la tuberculose. Cette entéromycose était surtout accusée dans la dernière portion de l'intestin grêle. De ces constatations anatomiques nous n'avons pas cru pouvoir tirer des conclusions positives sur la cause de la maladie. Sans doute, le peu de temps qui s'était écoulé entre le moment de la mort et celui de l'autopsie permettait d'affirmer qu'il ne s'agissait pas d'un processus cadavérique; mais sur le vivant, une muqueuse dépouillée d'épithélium, comme celle de l'intestin dans le choléra, peut être aisément envahie, d'une façon secondaire, par les organismes qui pullulent dans le contenu intestinal.

On sait que M. Koch a réussi à mettre en évidence, dans les selles riziformes et dans le contenu intestinal des cholériques, un bacille spécial, le bacille virgule, et que dans certains cas on le trouve presque à l'état de pureté dans la matière muqueuse qui tapisse l'intestin. C'était là une contestation extrêmement importante et qui, à beaucoup d'égards, permettait déjà de supposer qu'il s'agissait bien du microbe pathogène du choléra. A la suite des recherches auxquelles nous avons pu

nous livrer lors de l'épidémie de Toulon, tout en reconnaissant l'importance qu'il convenait d'attacher à la découverte de M. Koch, nous faisions cependant un certain nombre de réserves que commandait l'état de la question au moment où nous les formulions. Des objections de même nature ont été faites par divers savants, notamment par M. Pettenkofer, par T. Lewis, par la Commission anglaise du choléra et par M. Bouchard; elles demandaient de nouvelles preuves à l'appui du rôle assigné au bacille-virgule dans l'étiologie du choléra, preuves qui ont été apportées depuis. Les recherches de M. Koch nous suggéraient en outre l'idée que « si le bacille-virgule est la vraie cause du choléra, comme il ne réside que dans le contenu de l'intestin, il faut admettre que, pour produire des effets aussi rapides et aussi intenses, il sécrète un ferment soluble, une ptomaïne extrêmement énergique qui, absorbée, provoque les symptômes du choléra ». Un grand nombre de recherches faites depuis ont établi le bien fondé de cette hypothèse.

15. — *Sur un procédé de coloration, à l'état vivant, des cils ou flagella de certaines bactéries mobiles.*

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1892, p. 542.)

On sait que les bactéries mobiles sont munies d'un ou de plusieurs cils, décelables par des procédés nouveaux de coloration, surtout étudiés par Lœffler; mais ces procédés sont assez compliqués, nécessitent l'emploi de mordants particuliers et demandent de la patience et de l'habitude.

J'ai réussi, par un procédé beaucoup plus simple et plus rapide, à mettre en évidence l'existence de ces cils sur quelques bactéries mobiles, sur le *bacille du choléra asiatique*, le *vibrio avicide* de Gamaleia (*V. Metschnikovi*) et le *bacille de Finkler-Prior*. Sur ces trois bactéries on avait constaté, à l'aide de la méthode de Lœffler, la présence d'un flagellum unique, à l'une des extrémités du bacille.

Ce flagellum peut être nettement décelé par le procédé suivant : on prélève une goutte de culture récente dans du bouillon et on la dépose sur une lame de verre; on y ajoute, en bien mélangeant, une goutte de la solution fuchsinée de Ziehl, étendue de trois ou quatre parties d'eau; on recouvre avec la lamelle et on examine *aussitôt et le plus rapidement possible* avec un bon objectif à immersion homogène. Sur la préparation ainsi faite, on voit les bacilles colorés en rouge, à l'état vivant, ainsi que le témoignent beaucoup d'entre eux qui conservent leurs mouvements. En les examinant avec attention on voit à l'une des extrémités un flagellum unique, extrêmement mince, de longueur variable, contourné en hélice ou légèrement onduleux, à peine teinté en rouge pâle, ou plutôt accusé par des grains rouges

plus foncés, disposés en série le long du flagellum. Une fois qu'on s'est assuré de l'existence de ce flagellum sur les bactéries encore en mouvement, on le retrouve aussi sur les bactéries au repos. On aperçoit en outre un certain nombre de flagella détachés, ondulant librement dans le liquide. Au bout d'un quart d'heure environ, tout mouvement des bacilles s'éteint et les flagella, immobiles, perdent graduellement de leur netteté.

Les préparations ainsi faites sont moins belles que les préparations persistantes suivant la méthode de Lœffler, mais elles sont peut-être plus saisissantes, car elles montrent le flagellum coloré et vibrant à l'une des extrémités du bacille. En outre, ce procédé si démonstratif est obtenu extemporanément et avec la plus grande facilité.

Tuberculose.

16. — *Sur la résistance des poules à la tuberculose par ingestion*, en collaboration avec M. R. Wurtz.

(*Congrès pour l'étude de la tuberculose*. Paris, 1888, p. 328.)

17. — *Recherches expérimentales sur la tuberculose. La tuberculose humaine. Sa distinction de la tuberculose aviaire*, en collaboration avec M. Gamaleia.

(*Archives de méd. expérim.*, 1891, pp. 457-484, avec 1 pl.)

18. — *Contribution à l'étude du poison tuberculeux*, en collaboration avec M. Gamaleia.

(*Archives de méd. expérim.*, 1891, pp. 705-719.)

Les oiseaux, les gallinacés surtout, sont fréquemment atteints de tuberculose qui se localise de préférence sur le foie, l'intestin, la rate, les ganglions, plus rarement sur les poumons. Les lésions offrent tous les caractères histologiques propres au tubercule et sont surtout remarquables par la quantité prodigieuse de bacilles qu'on y rencontre, bacilles identiques pour l'aspect et les réactions colorantes au bacille de la tuberculose. Aussi, après la découverte de Koch, l'identité de la tuberculose de l'homme et de celle des oiseaux n'était-elle l'objet d'aucun doute. On pensait que la maladie était produite chez les oiseaux par une infection venant de l'homme : Devillers et Lenglen, Johne, Zschokke, M. Nocard signalèrent des épidémies de tuberculose parmi les poules de basses-cours dont le gardien était phtisique, et croyaient qu'elles avaient été contaminées en avalant les crachats répandus par le malade.

J'ai soumis, en collaboration avec M. Wurtz, sept jeunes poules et un coq à l'ingestion, systématiquement répétée chaque jour, de crachats de phtisiques. Chacun de ces animaux recevait chaque jour un plein crachoir de crachats de tuberculeux, riches en bacilles; les crachats étaient mêlés à du pain trempé, et les poules s'en nourrissaient avec avidité; on leur donnait en outre, mais moins régulièrement, un hachis composé de farine et de poumons d'hommes tuberculeux. La durée de l'ingestion quotidienne de crachats tuberculeux a varié entre six mois et un an. Tous les animaux demeurèrent en parfait état de santé; sacrifiés à diverses époques à partir du début de l'expérience, aucun ne révéla de traces de lésions tuberculeuses. Quatre de ces poules furent présentées vivantes puis autopsiées devant les membres du Congrès pour la tuberculose; l'une d'entre elles, en expérience depuis un an, avait ingéré au minimum pendant cette année 50 kilogrammes de crachats tuberculeux! A l'autopsie elle ne présentait, pas plus que les autres, aucune lésion tuberculeuse. — Ces faits n'obtinrent qu'un accueil très réservé de la part d'un certain nombre des vétérinaires présents au Congrès.

Cependant, à partir de ce moment, l'attention fut attirée sur les rapports de la tuberculose humaine et aviaire : on se rappela les expériences antérieures de M. Hip. Martin qui fit un grand nombre d'inoculations sous-cutanées et intra-péritonéales de produits tuberculeux humains à des poules, sans jamais parvenir à les rendre malades. En 1889, Rivolta, professeur à l'école vétérinaire de Pise, inocula des produits tuberculeux provenant de l'homme et du bœuf sous la peau et dans le péritoine de poules et de pigeons, sans aucun résultat. Il en conclut que les oiseaux sont réfractaires à la tuberculose des mammifères.

Bientôt la question, qui paraissait restreinte à un point spécial de pathologie comparée, devait s'élargir et prendre une portée d'ordre bactériologique inattendu. On sait quels progrès ont été réalisés dans les procédés de culture du bacille de la tuberculose, grâce aux travaux de MM. Nocard et Roux. En 1885, M. Nocard montra que l'addition d'une petite quantité de sucre et de peptone au sérum sanguin facilite la culture. Bientôt après MM. Nocard et Roux firent connaître un nouvel et important perfectionnement, consistant dans l'addition de glycérine aux divers milieux nutritifs. Cette modification apportée à ces milieux non seulement facilitait singulièrement la croissance du bacille, mais paraissait aussi changer ses propriétés pathogènes. Ces variations ont été surtout mises en évidence dans un travail de M. Yersin, qui montra que l'injection intra-veineuse de cultures du bacille de la tuberculose sur milieux glycérinés provoque chez le lapin une forme toute spéciale de tuberculose, caractérisée par l'absence de tout tubercule apparent : résultats tout différents de ceux obtenus par Koch qui provoquait ainsi une tuberculose miliaire généralisée type. On en concluait que la virulence du bacille était exaltée par sa culture sur les

milieux glycérinés. Ceux, au contraire, qui ont expérimenté sur le cobaye, par inoculation sous-cutanée de ces mêmes cultures, ne réussissaient pas à provoquer ainsi les lésions étendues et progressives de la tuberculose expérimentale si bien établies, dès le début, par Villemin; ils en concluaient que le bacille de Koch subit une atténuation graduelle par sa culture répétée sur milieux glycérinés. M. Koch avait montré que le bacille de la tuberculose est incapable de se développer à une température supérieure à 41°; M. Metchnikoff, qui se servait de cultures sur gélose glycérinée, les voyait se développer encore abondamment à 43°,6.

Bientôt cependant on commença à s'orienter au milieu de ces apparentes contradictions. Les cultures obtenues par Koch avaient uniquement pour point de départ la tuberculose des mammifères (homme, singe, bœuf). On se rappelle que la culture initiale obtenue par M. Nocard venait d'un cas de tuberculose *chez un faisan*. M. Maffucci, en 1890, étudia de plus près les deux tuberculoses pour les différencier, tant au point de vue bactériologique qu'au point de vue expérimental. Au congrès de Berlin, M. Koch, de son côté, sans entrer dans le détail, déclara également que les bacilles de ces deux tuberculoses sont différents; MM. Cadiot, Gilbert et Roger, expérimentant avec des produits tuberculeux naturels, signalèrent également des différences dans les résultats obtenus.

Dès lors, l'étude du bacille de la tuberculose, obtenu sur divers milieux de culture, demandait à être reprise. Il fallait rechercher si les propriétés variables constatées pour ces cultures résultaient, comme on le pensait généralement, de l'influence exercée par les milieux glycérinés, ou bien au contraire si elles ne tenaient pas à la confusion de deux bacilles différents. Le programme qui s'imposait à M. Gamaleia et à moi était donc tout tracé : il fallait obtenir des cultures d'origine certaine, humaine et aviaire, et étudier, d'une façon comparative, les propriétés biologiques des deux bacilles, ainsi, que les effets pathogènes développés par eux chez les différents animaux.

I. Caractères des cultures. — *Culture de la tuberculose humaine.* — Pour avoir des cultures authentiques de tuberculose humaine, nous avons procédé comme l'a indiqué Koch. Des cobayes ont été inoculés avec des produits pris sur l'homme phtisique et sacrifiés au bout de deux à trois semaines; les ganglions et la rate étaient enlevés et triturés avec pureté, et un peu de la pulpe bien broyée était étalé, à l'aide d'un fil de platine résistant, sur la surface inclinée de tubes de sérum. Un grand nombre de tubes furent ainsi ensemencés et placés dans une étuve à 37°.

Sur quelques tubes on voit au bout de deux semaines, au niveau des parcelles de tissu ensemencé, apparaître un semis de petits grains blanchâtres, arrondis. Ces grains sont secs, ternes, d'aspect écailleux; ils s'écrasent et s'étalent difficilement

sur la lamelle de verre. A l'examen microscopique, après coloration, on s'assure qu'il s'agit de colonies du bacille de Koch.

Les deuxième et troisième cultures sur sérum n'ont pas toutes été fécondées; ce n'est que vers la quatrième ou la cinquième génération que la culture s'est effectuée d'une façon plus régulière et est devenue confluente; toute la surface du sérum se recouvre d'une couche mince et sèche, parsemée de petites saillies écailleuses ou verruqueuses. Tous ces caractères sont identiques à ceux indiqués par M. Koch.

Nous avons fait un grand nombre d'essais d'ensemencement *direct* des produits tuberculeux sur gélose glycérinée. Ces tentatives ont constamment échoué.

La transplantation sur gélose glycérinée des cultures sur sérum ne s'est pas non plus effectuée sans difficulté, surtout avec les premières générations sur sérum. Il semble donc que la culture du bacille de la tuberculose, pour s'effectuer sûrement et activement, nécessite un certain *acclimatement* au milieu nutritif artificiel.

Sur gélose glycérinée, les cultures du bacille de la tuberculose humaine présentent les caractères suivants. Le développement commence toujours par des petits points isolés, secs, écailleux, d'un blanc mat, terne. Plus tard, ces points se réunissent par leurs bords et la culture, arrivée dans sa plénitude, se présente comme un enduit continu, blanchâtre, hérissé d'une foule de petites saillies verruqueuses. La surface de la culture demeure toujours sèche, terne et mate. Comme sur les tubes de sérum, le développement se continue à la surface du liquide qui baigne le fond du tube et monte sur la face opposée du verre. Cet aspect ne change pas avec les générations successives de culture sur la gélose glycérinée.

Pour obtenir des cultures très abondantes du bacille de la tuberculose humaine dans le bouillon glycériné, nous avons eu recours à l'artifice suivant : nous avons fait flotter à la surface du liquide des parcelles minces de culture provenant du milieu solide. On obtient ainsi un développement extrêmement abondant, sous la forme d'une membrane blanche, sèche, verruqueuse, recouvrant au bout de quelques semaines toute la surface du liquide. Quelques mois après la publication de notre mémoire, M. Koch a annoncé qu'il se servait de son côté de ce procédé si commode pour la fabrication en grand de la tuberculine.

Cultures de la tuberculose aviaire. — Nos cultures ont eu pour origine une poule atteinte de tuberculose spontanée. Il est beaucoup plus facile d'obtenir une première culture avec les produits de la tuberculose aviaire qu'avec ceux de l'humaine. Les ensemencements directs avec la rate de la poule tuberculeuse sur sérum, sur gélose simple, gélose glycérinée, sucrée, ont été fertiles.

Les cultures sur sérum commencent, comme l'a déjà indiqué M. Maffucci, par des taches arrondies, blanchâtres, humides, qui, après un deuxième ou troisième réen-

semencement, forment une couche continue, d'aspect tout différent, des écailles maigres, sèches et discrètes de la tuberculose humaine. Sur la gélose glycérinée, la culture est également humide, lisse et grasse; dès la seconde génération, la surface ensemencée du tube se recouvre, au bout d'une quinzaine de jours, d'un enduit continu, blanchâtre, plissé, humide et un peu luisant.

Un caractère distinctif constant de la culture de la tuberculose aviaire est *sa faible consistance, sa mollesse;* contrairement à l'humaine, elle s'étale très facilement et sans aucune pression sur la lamelle.

La simple inspection des cultures, soit sur sérum, soit sur gélose glycérinée, permet donc, dans la plupart des cas, de reconnaître si on a affaire à une culture de bacille humain ou de bacille aviaire. Cette distinction est surtout frappante pour les cultures au début de leur développement. Le bacille humain (et celui des mammifères) se développe par des colonies isolées, sèches, écailleuses, ternes, dures; le bacille aviaire par une traînée grasse, luisante, humide et molle.

On avait pensé que c'est à l'emploi des milieux glycérinés qu'était dû cet aspect gras et humide des cultures, que l'on opposait à leur aspect sec, maigre et écailleux sur sérum. Ces aspects différents tiennent, non à la nature du milieu nutritif, mais à la provenance différente de la semence tuberculeuse.

Le bacille humain, acclimaté sur la gélose glycérinée, ne pousse pas à 43°. Le bacille aviaire, au contraire, se développe bien à cette température.

II. Expériences sur les cobayes. — Nos expériences ont porté sur 82 cobayes; 56 ont subi l'inoculation de la tuberculose humaine, 26 celle de la tuberculose aviaire. On utilisait soit des produits tuberculeux naturels, soit des cultures pures. L'inoculation se faisait sous la peau, dans le péritoine, dans le poumon et dans les veines.

L'inoculation sous-cutanée de la tuberculose humaine chez le cobaye provoque régulièrement un ulcère tuberculeux au point d'inoculation, qui persiste, sans se fermer, jusqu'à la mort: les ganglions correspondants se tuméfient; l'animal maigrit énormément. Quand il meurt, on trouve, outre l'ulcère local et la chaîne de ganglions en voie de caséification, une rate très volumineuse, *jaunâtre*, remplie de granulations et de foyers caséeux. Le foie est criblé de granulations; les poumons en contiennent aussi, mais ordinairement plus petits et moins nombreux.

L'inoculation sous-cutanée de la tuberculose aviaire développe un abcès, mais qui généralement ne s'ouvre pas et ne donne pas d'ulcère caractéristique. Les ganglions avoisinants se tuméfient, mais *parfois très peu*. Les cobayes succombent généralement dans l'espace de deux à quatre semaines, sans présenter l'amaigrissement extrême des cobayes inoculés par la tuberculose humaine. A l'autopsie, les lésions se bornent souvent à l'abcès formé au point d'inoculation et à la tuméfaction des

ganglions voisins. La rate est ordinairement grande, *rouge* et non jaunâtre comme chez les animaux inoculés avec la tuberculose humaine. A cela se bornent les lésions visibles à l'œil nu et ce n'est qu'exceptionnellement que nous avons trouvé des tubercules apparents dans les organes. Les bacilles sont très nombreux dans le pus au lieu d'inoculation ; on les trouve aussi, mais en petit nombre, dans le frottis des organes internes, rate, foie, poumons.

L'inoculation intra-péritonéale de la tuberculose humaine chez le cobaye les fait généralement périr au bout de deux à six semaines. A l'autopsie, l'épiploon est rétracté et transformé en un boudin épais, caséo-tuberculeux ; sa rate est énorme, jaune, remplie de tubercules, ainsi que le foie ; les poumons en contiennent également, mais moins abondants. Les ganglions rétro-péritonéaux et sous-cutanés sont tuméfiés et caséeux.

Les cobayes inoculés dans le péritoine avec la tuberculose aviaire sont morts, assez régulièrement, au bout de deux à quatre semaines. Le plus souvent on ne trouve pas de lésions microscopiques, ni de tubercules apparents ; à l'examen microscopique, on décèle des bacilles dans le foie, la rate et les parois de l'intestin.

L'inoculation intra-pulmonaire chez le cobaye, par piqûre à travers la paroi thoracique, de la tuberculose humaine provoque un foyer de pneumonie caséeuse, entouré d'une zone d'infiltration tuberculeuse. Les autres organes, rate, foie, ganglions lymphatiques, contiennent des tubercules.

Toutes différentes sont les lésions provoquées par l'inoculation intra-pulmonaire d'une culture de tuberculose aviaire. L'animal succombe aussi au bout de deux semaines, mais le poumon, au point de la piqûre, ne présente qu'un noyau hyperémié, sans lésion caséeuse ni tubercule apparent. La rate est grande et rouge, l'intestin hyperémié ; nulle part de tubercules. Les bacilles sont pourtant dispersés dans tous les organes, rate, foie et poumons.

L'injection intra-veineuse (par la jugulaire externe) de cultures de tuberculose humaine, chez le cobaye, détermine la mort au bout de dix à vingt jours. A l'autopsie, une lésion se manifeste toujours : c'est une éruption de fines granulations tuberculeuses dans tous les organes. Si la mort a été relativement tardive, les ganglions lymphatiques sont tuméfiés et caséeux ; la rate est grande, jaune, bosselée, remplie de granulations ; le foie criblé de tubercules. Quand la mort est plus rapide, on constate une éruption presque confluente de très fines granulations dans le poumon.

Les cobayes auxquels on injecte dans la veine une culture de tuberculose aviaire meurent au bout de dix jours environ. A l'autopsie, rate énorme rouge ; *pas de tubercules apparents ;* nombreux bacilles dans tous les organes.

III. Expériences sur les lapins. — Nos expériences faites avec les deux tubercu-

loses ont porté sur 75 lapins. Des inoculations ont été faites dans la veine, sous la peau, dans le péritoine, le poumon et la chambre antérieure de l'œil.

Le lapin inoculé dans la veine marginale de l'oreille avec une culture finement émulsionnée de tuberculose humaine succombe plus ou moins vite, selon la dose employée. Avec de fortes doses, la mort arrive au bout d'une à trois semaines. A l'autopsie, on trouve toujours la même lésion : une éruption généralisée de tubercules. Quand la mort a été un peu tardive, cette éruption se répartit sur tous les organes, poumons, foie, rate. Quand la mort a été très rapide, l'éruption est surtout accusée sur le poumon.

Quand on injecte dans la veine des lapins une culture de tuberculose aviaire, ils succombent au bout d'environ deux semaines, ordinairement *sans tubercules apparents* dans les organes; la rate est rouge, très grande; tous les organes sont remplis de bacilles : c'est le type de tuberculose septicémique décrit par M. Yersin et qu'il attribuait à une exaltation de la virulence du bacille par le fait de la culture sur les milieux glycérinés. Ce type, toutefois, n'est pas constamment obtenu à la suite de l'inoculation intra-veineuse de la tuberculose aviaire. MM. Grancher et Ledoux-Lebard notamment ont montré que si l'on injecte dans la veine de très faibles quantités de culture aviaire, les animaux survivent pendant plusieurs mois et à l'autopsie on trouve des tubercules disséminés dans les organes. M. Daremberg, MM. Courmont et Dor ont fait connaître des faits analogues, que nous avons observés également; mais ces exceptions n'infirment pas la généralité du fait relevé plus haut.

L'inoculation sous-cutanée de la tuberculose humaine détermine, chez le lapin, un abcès tuberculeux local, la tuméfaction et la caséification des ganglions correspondants et une éruption de tubercules dans les organes internes, surtout dans les poumons. Les lapins inoculés sous la peau par le bacille aviaire se comportent habituellement comme les cobayes; ils meurent au bout de quelques semaines, sans autre lésion qu'un abcès au point d'inoculation; le bacille ne se retrouve alors que dans cet abcès. D'autres fois, ils meurent au bout d'un temps extrêmement variable; alors, à l'autopsie, on trouve une rate volumineuse, renfermant des bacilles, ainsi que le foie. Dans quelques cas, on trouve des granulations tuberculeuses dans les organes.

Les effets de l'inoculation intra-pulmonaire de la tuberculose humaine et aviaire, chez le lapin, sont identiques à ceux qui ont été signalés pour le cobaye : avec la tuberculose humaine, on provoque une pneumonie caséeuse type, avec généralisation des tubercules dans les divers organes; le bacille aviaire, injecté directement dans le poumon du lapin, provoque des effets, à peu près les mêmes que ceux de l'injection intraveineuse : la mort est rapide (douze à quinze jours); à l'autopsie le poumon est hyperémié; mais sans foyer caséeux ni tubercules apparents; ceux-ci font aussi le plus

souvent défaut dans les autres organes; la rate est volumineuse et contient, ainsi que le foie et les poumons, de nombreux bacilles.

Les effets de l'inoculation de la tuberculose humaine dans la chambre antérieure de l'œil sont bien connus depuis les expériences de Cohnheim et Salomonsen : on provoque ainsi la phtisie de l'œil, la caséification des ganglions correspondants, la mort au bout de quelques mois avec de nombreux tubercules dans le poumon et la rate. L'injection intra-oculaire de quantités très notables de culture aviaire détermine aussi la dégénération caséeuse de l'œil; mais les lapins ne maigrissent pas généralement; leur poids souvent augmente; ils vivent des mois entiers en pleine santé. Quand on les sacrifie, on constate la fonte caséeuse de l'œil; les ganglions du cou sont modérément tuméfiés, rarement caséeux; les autres organes sont sains en apparence ou ne contiennent que de rares tubercules.

IV. Expériences sur les chiens. — La tuberculose spontanée existe chez le chien, Villemin et Koch ont pu la provoquer expérimentalement chez cet animal. D'autres expérimentateurs ont, au contraire, constamment échoué dans cette tentative. On a même dit qu'on ne connaît pas, jusqu'ici, le moyen de communiquer la tuberculose à un chien adulte. M. Maffucci a constaté que l'injection intra-veineuse de culture de la tuberculose humaine, chez le chien, provoque la mort avec une éruption généralisée de tubercules; ce résultat n'était pas obtenu par lui avec des cultures de tuberculose aviaire.

Nos expériences ont porté sur quinze chiens; elles ont surtout consisté en injections intra-veineuses de cultures des deux tuberculoses.

La culture humaine injectée dans la veine tue régulièrement les chiens, jeunes ou âgés, à la dose d'un quart de centimètre cube d'une émulsion dense de la culture. La mort a lieu au bout d'un mois ou deux. A l'autopsie, on trouve constamment une tuberculose miliaire des poumons; dans les cas prolongés, il se produit même des cavernes. D'autres fois, outre les tubercules pulmonaires, on constate des lésions tuberculeuses du foie, avec ascite considérable. Dans tous les cas, les différents organes sont remplis de bacilles.

L'injection intra-veineuse, même de très grandes quantités de cultures aviaires, ne produit aucun effet appréciable chez le chien. Si l'on injecte, il est vrai, des doses énormes (20 à 30 centimètres cubes d'une émulsion dense de culture) l'animal maigrit, jusqu'à perdre la moitié de son poids, et meurt au bout de six semaines à deux mois, sans aucun tubercule et même sans aucun bacille dans les organes : la mort, dans ce cas, paraît être le résultat d'une intoxication spéciale.

V. Expériences sur les oiseaux. — Nos expériences ont porté sur 20 oiseaux, poules et pigeons. De la culture de tuberculose humaine a été injectée, en quantité notable, sous la peau, dans le muscle pectoral, dans le péritoine et dans la veine

axillaire de poules et de pigeons. Dans aucune de ces expériences on n'a obtenu d'effet appréciable. Les animaux conservés pendant un grand nombre de mois ne paraissaient nullement affectés. Chez les poules auxquelles on avait inoculé, à dose considérable, de la culture humaine sous la peau, dans les muscles ou dans le péritoine, on ne trouvait, en les sacrifiant, au lieu d'inoculation, qu'une petite masse jaunâtre, graisseuse, renfermant quelques bacilles déformés. Ces bacilles ne se retrouvaient que difficilement dans les viscères, même chez les poules ayant subi l'injection intra-veineuse.

L'injection intra-veineuse de culture de tuberculose aviaire amène chez la poule et le pigeon un amaigrissement rapide et la mort au bout de quelques semaines ou de quelques mois. On provoque ainsi une éruption de tubercules généralisée sur le foie, la rate et les reins. Parfois on ne trouve pas de lésions macroscopiques, mais les viscères sont remplis de bacilles. L'inoculation intra-péritonéale entraîne aussi la mort, avec des lésions tuberculeuses, parfois énormes, du mésentère, du foie et de la rate.

De cette étude comparative, nous avons tiré les conclusions suivantes :

Semblables pour la forme et pour la réaction à l'égard des matières colorantes, le bacille de la tuberculose humaine et celui de la tuberculose des oiseaux sont néanmoins deux espèces différentes.

L'aspect des cultures sur milieux solides (sérum, gélose glycérinée) permet déjà, le plus souvent, de les distinguer facilement. Les cultures de la tuberculose humaine sont sèches, écailleuses ou verruqueuses; celles de l'aviaire sont humides, grasses et molles. La consistance et la difficulté d'étaler ou de diluer la culture humaine contrastent avec la mollesse de la culture aviaire. L'emploi des milieux glycérinés ne modifie pas ces propriétés des deux cultures. Le bacille humain ne se développe pas à 43°, celui de l'aviaire pousse rapidement et abondamment à cette température.

Les différences sont tout aussi prononcées pour les effets pathogènes des deux bacilles.

Il est des animaux qui sont réfractaires à l'un de ces bacilles et très réceptifs pour l'autre. Le chien jouit d'une immunité très grande à l'égard de la tuberculose aviaire; il est facile de lui communiquer la tuberculose humaine. Les poules sont presque absolument réfractaires à la tuberculose humaine; elles succombent régulièrement à l'inoculation de la tuberculose aviaire.

Chez les animaux (lapins, cobayes) offrant de la réceptivité pour les deux bacilles, les effets pathogènes développés par l'un ou l'autre bacille sont différents. L'inoculation du bacille humain provoque régulièrement chez ces animaux l'apparition de tubercules dans le poumon, la rate et le foie. Le bacille aviaire les tue souvent sans lésions tuberculeuses apparentes dans les organes internes.

VI. Action des bacilles tuberculeux morts. Le Poison tuberculeux. — La toxicité des bacilles tuberculeux morts a été trouvée presque simultanément et par des recherches tout à fait indépendantes.

M. Maffucci, le premier, a expérimenté avec des cultures de la tuberculose stérilisées par le vieillissement ou par le chauffage discontinu à 70°. Il a constaté que ces cultures, inoculées sous la peau des cobayes, avaient la propriété de les faire périr au bout de plusieurs mois dans le marasme. Koch a montré que les bacilles morts, injectés sous la peau d'un cobaye sain, ne produisent qu'une lésion locale, un abcès. Injectés à un cobaye tuberculeux, ils provoquent, selon la dose, la mort en quelques heures, ou la nécrose à l'endroit de l'injection, ou, à des doses extrêmement faibles et répétées, la guérison des cobayes tuberculeux. Ce fait lui donna l'idée d'extraire des cadavres des bacilles la substance active susceptible de guérir, la tuberculine. Prudden et Hodenpyl ont tué par l'ébullition les bacilles tuberculeux et les ont injectés dans la veine de lapins; en sacrifiant ces lapins à divers intervalles, ils ont vu dans les organes, en particulier dans les poumons, des tubercules microscopiques identiques aux tubercules produits par des bacilles vivants, mais qui s'en distingueraient par l'absence de caséification.

MM. Grancher et Ledoux-Lebard ont confirmé la plupart de ces recherches, ainsi que les nôtres. Leurs expériences avaient aussi un point de départ indépendant. Ces expérimentateurs ont cherché à atténuer les bacilles tuberculeux pour les priver de leurs propriétés toxiques et infectantes, leur laissant seulement le pouvoir vaccinal. Ils ont vu que souvent on arrive à tuer les bacilles avant de leur faire perdre leur toxicité. Les bacilles morts peuvent encore susciter des lésions tuberculeuses, la *nécro-tuberculose*, comme ils proposent de dénommer le processus.

Mes recherches avec M. Gamaléia ont été faites dans le but de trouver le poison tuberculeux. Ne l'ayant pas décélé en quantité appréciable dans les parties liquides des cultures tuberculeuses, nous avons étudié l'action toxique des bacilles, tués par différents moyens.

Des cultures du bacille de la tuberculose humaine furent broyées dans un mortier, et délayées dans de l'eau distillée ; les bacilles furent ensuite tués, le plus souvent par le séjour de l'autoclave à 115° pendant dix minutes.

Lorsqu'on injecte dans la veine de l'oreille d'un lapin des bacilles tuberculeux morts, en suspension épaisse dans l'eau distillée, à la dose d'un demi à plusieurs centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme immédiat. Au bout de quelques jours, il commence à maigrir et perd graduellement de son poids, surtout pendant les dix premiers jours. La mort peut survenir à ce moment. Le plus souvent, l'animal semble se remettre pendant cinq ou dix jours ; puis survient une

chute rapide du poids, et l'animal finit par succomber au bout de trois semaines à un mois, dans un amaigrissement extrême.

A l'autopsie, les poumons sont parsemés de granulations plus ou moins abondantes, parfois extrêmement nombreuses, ressemblant aux granulations tuberculeuses. A l'examen microscopique, on y trouve tous les éléments du tubercule, les cellules épithélioïdes, les cellules géantes et la caséification centrale du nodule, que Prudden et Hodenpyl n'obtenaient pas dans leurs expériences. Dans ces tubercules on voit des bacilles parfaitement reconnaissables et facilement colorables par le procédé d'Ehrlich ou de Ziehl. En pratiquant sur la lamelle des frottis avec le tissu du foie et de la rate, on met en évidence la présence dans ces organes de bacilles nettement colorables.

La même injection de bacilles tués par la chaleur dans la veine jugulaire du cobaye ou dans la veine saphène du chien donne les mêmes résultats : une éruption de tubercules dans les poumons.

Avec des doses plus petites chez le lapin, la mort est plus lente : elle peut arriver un, deux, trois mois après l'injection.

En diminuant toujours les doses des bacilles injectés, on finit par provoquer chez le lapin un état maladif particulier : il maigrit d'abord, puis, au bout de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, il semble récupérer la santé. Mais si à ce moment on lui injecte de nouveau des doses, même très faibles, de bacilles vivants ou morts, la mort a lieu généralement au bout de vingt-quatre heures, ce qui ne s'observe jamais, même par l'inoculation de doses énormes, chez le lapin sain. L'animal a donc contracté une susceptibilité extrême à l'égard d'une nouvelle injection tuberculeuse.

Avec des doses extrêmement petites de cadavres de bacilles injectés dans les veines, les effets chez le lapin sont absolument nuls. En répétant et en augmentant graduellement ces doses inoffensives, on arrive à constater chez le lapin une certaine accoutumance à l'injection des cadavres de bacilles tuberculeux.

L'injection dans la cavité péritonéale, chez le lapin, le cobaye et le chien, de bacilles tuberculeux morts, à doses notables, détermine des effets généraux analogues à ceux de l'injection intra-veineuse, mais ces effets sont plus lents à se développer. A l'autopsie, on constate que le péritoine viscéral et pariétal est parsemé de nodules plus ou moins volumineux, riches en bacilles ; la ressemblance est souvent frappante avec la péritonite tuberculeuse de l'homme.

Ces résultats ont été obtenus, même lorsque les bacilles ont été soumis à une ébullition prolongée pendant plusieurs heures, au séjour à l'autoclave à 120° ou à 130° pendant une heure chaque fois, dix jours de suite. Il en est de même des cultures tuées en les faisant bouillir dans la solution colorante de Ziehl, ou par la

chaleur sèche (120° à 140°) pendant plusieurs heures, ou par le séjour prolongé dans l'éther et l'alcool.

Ces expériences montrent que les bacilles tuberculeux *morts*, introduits dans le corps des animaux, s'y trouvent encore, avec leur aspect et leur réaction colorante spécifique, au bout d'un temps très long, de plusieurs mois. Les cadavres des bacilles tuberculeux présentent une autre particularité plus importante encore : c'est de garder, quoique morts, une grande partie des propriétés pathogènes du bacille vivant. Aux bacilles morts est inhérent un pouvoir toxique, à longue échéance, qui rappelle celui des cultures vivantes. Nous sommes ainsi conduits à une notion importante sur le mode d'action du bacille de la tuberculose. Contrairement à ce qu'on observe pour d'autres microbes pathogènes (celui de la diphtérie, du tétanos), ce n'est pas dans le milieu de culture, liquide ou solide, où ce bacille a végété, que l'on trouve les principaux produits toxiques qu'il élabore. Ces substances sont fixées et retenues dans le corps même du bacille ; elles résistent à des traitements très énergiques, qui ne parviennent ni à les détruire ni à les extraire du corps bacillaire. De même, elles résistent très longtemps au séjour dans le corps des animaux.

Morve.

19. — *Sur un moyen de diagnostic rapide de la morve.*

(*Archives de méd. expérim.*, 1889, p. 460.)

Dans les cas douteux de morve chez le cheval ou chez l'homme, il y a utilité à recourir, comme moyen de diagnostic, à l'inoculation des produits suspects (jetage, pus) à des animaux réceptifs. En tête de ces animaux, il faut placer l'âne, mais son prix élevé ne permet pas de l'utiliser d'une façon courante. Le lapin se prête peu au développement de la morve.

On doit à MM. Christot et Kiener d'avoir montré que la morve est inoculable au cobaye. Les cobayes inoculés *sous la peau* meurent en général au bout de 25 à 50 jours. Ils présentent, outre l'abcès morveux au point d'inoculation, des lésions des ganglions, du foie, de la rate, des articulations ; enfin des lésions des testicules qui débutent ordinairement dix à douze jours après l'inoculation : les testicules commencent à se tuméfier ; ils prennent le volume d'une petite noix ; la peau du scrotum est tendue, rouge, luisante ; souvent elle s'ouvre et donne issue à du pus. Cette localisation élective sur les testicules, chez le cobaye, est tout à fait caractéristique de la morve.

Au lieu de pratiquer l'inoculation du produit morveux sous la peau, je l'ai faite dans la cavité péritonéale ; j'ai constaté ainsi un fait fort remarquable : la tuméfaction des testicules, au lieu de ne se manifester qu'au bout de huit jours ou plus tard encore, *est déjà très accusée dès le deuxième ou le troisième jour ;* quelques jours plus tard elle acquiert des proportions très considérables ; l'animal succombe beaucoup plus rapidement, au bout de quatre à huit jours parfois.

Si, le deuxième jour après l'injection intra-péritonéale, on sacrifie le cobaye, le péritoine et les viscères sont généralement sains ; mais les testicules présentent déjà des lésions extrêmement avancées et tout à fait caractéristiques. La lésion débute par la tunique vaginale, dont les deux feuillets sont recouverts d'un semis confluent de granulations morveuses ; vers le troisième ou le quatrième jour, la vaginale est remplie d'un exsudat épais, purulent, riche en bacilles de la morve. En même temps, la peau du scrotum contracte des adhérences, rougit et finit par s'ulcérer. Le testicule proprement dit, non plus que l'épididyme, ne prennent part à la lésion.

Cette localisation si rapide et si caractéristique du processus morveux sur les enveloppes du testicule chez le cobaye peut être utilisée comme moyen de diagnostic. Dans ce but, il convient de choisir le cobaye *mâle* et de pratiquer l'inoculation du produit suspect dans le péritoine. Si, deux ou trois jours après l'inoculation, on voit les testicules faire saillie et se tuméfier, on sera déjà en droit, par ce seul signe, d'affirmer presque avec certitude que les matières inoculées contenaient le bacille de la morve.

— On a élevé des objections contre ce procédé ; on a prétendu que, si les choses se passent en effet ainsi quand on injecte dans le péritoine de la culture *pure* de morve, il n'en serait peut-être pas de même à la suite de l'injection intra-péritonéale de produits morveux naturels : le cobaye aurait alors de grandes chances de mourir de septicémie. L'expérience a montré que ces objections n'étaient pas justifiées. A l'hôpital Saint-Louis, dans la clinique de M. Besnier, le diagnostic a pu ainsi être fait très rapidement dans deux cas douteux de morve chez l'homme ; MM. Hallopeau et Jeanselme ont publié un fait analogue. Le même résultat a été obtenu dans la clinique de Lichtheim, à Kœnigsberg[1]. Pour la morve des chevaux, le moyen de diagnostic proposé par moi a été utilisé avec plein succès par M. Roque de Silveira (de Lisbonne)[2], par M. Finkelstein (de Tiflis)[3] et par M. A. Loir, directeur de l'Institut Pasteur à Sydney, en Australie[4]. La valeur pratique de ce procédé ne semble donc plus contestable.

1. *Berliner klinische Wochenschr.*, 1892, p. 321.
2. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1891, p. 472.
3. Die Methode von Straus zum schnellen Diagnosticiren des Rotzes (*Centralbl. für Bakteriol.*, 1892, Bd. XI, p. 133).
4. La Microbiologie en Australie (Thèse de Paris, 1892, p. 83).

20. — *Essais de vaccination contre la morve.*

(Archives de méd. expérim., 1889, p. [illegible] et *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1889, t. CVIII, p. [illegible].)

La morve était considérée comme une des maladies virulentes pour lesquelles il n'existe pas d'immunité. Cette manière de voir n'est pas absolument exacte, ainsi que le montrent les faits suivants.

Le chien est un animal à faible réceptivité morveuse. Lorsque, par scarification ou par incision, on insère des produits morveux dans la peau d'un chien, on détermine un ulcère local qui se cicatrise spontanément au bout d'un mois à six semaines. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on a pu ainsi produire des lésions morveuses généralisées et la mort.

Dans mes expériences, j'ai procédé autrement : j'ai introduit directement, par injection intra-veineuse, dans la circulation générale du chien, des cultures pures, virulentes, du bacille de la morve. Dans ces expériences, plusieurs éventualités se présentèrent.

Lorsque la culture injectée dans la veine saphène était *en quantité notable* (1 cc. à 2 cc. de culture dans du bouillon), l'animal présentait au bout de quelques jours une fièvre intense et un amaigrissement extrême; la peau se couvrait de nodosités siégeant dans l'épaisseur du derme et qui ne tardaient pas à s'ulcérer, en donnant l'écoulement séro-sanguinolent, oléiforme, propre aux ulcères morveux. La mort survenait dans un espace de temps variant de trois à six jours. A l'autopsie, le foie, la rate, plus rarement et à un moindre degré le poumon, étaient parsemés de fines granulations morveuses. Cette première série d'expériences montre donc que, par l'injection intra-veineuse, à dose massive, d'une culture virulente de morve, on détermine chez le chien une morve suraiguë, généralisée, à localisations tégumentaires et viscérales, mortelle.

Si l'on injecte dans la veine la même culture, mais à *dose plus faible*, on détermine un état général moins grave, une éruption cutanée morveuse moins accusée, et l'animal récupère plus ou moins vite la santé. C'est là un nouvel et bel exemple du fait mis en évidence par M. Chauveau : la proportionnalité qui existe, dans certaines maladies, entre la dose du virus et les effets développés par ce virus.

Chez les chiens ayant ainsi subi une première atteinte de morve généralisée, on peut ensuite, plusieurs semaines et plusieurs mois après la guérison, réinjecter dans la veine des cultures virulentes, à des doses extrêmement fortes et qui seraient infailliblement mortelles pour un animal non préparé. De semblables injections par la voie veineuse ont pu être pratiquées trois, quatre fois de suite, à un mois d'inter-

valle chaque fois, avec des quantités véritablement formidables de culture virulente, sans provoquer aucun accident appréciable.

Ces faits montrent donc qu'une première atteinte de morve aiguë supportée par le chien, à la suite de l'injection intra-veineuse d'une culture du bacille de la morve, met cet animal à l'abri d'une réinfection ultérieure.

Toutefois, si l'immunité ainsi conférée au chien à l'égard des injections intra-veineuses du virus est complète, on ne lui confère pas, du même coup, l'immunité à l'égard du virus inséré sur la peau. Si l'on soumet des chiens absolument réfractaires à l'inoculation intra-veineuse, à des scarifications morveuses sur la peau du front, on peut encore provoquer chez eux l'ulcère caractéristique; mais cet ulcère est remarquablement petit et guérit avec une grande rapidité.

La morve ne peut donc plus être considérée comme le type d'une maladie virulente ne donnant pas l'immunité. En choisissant un animal à faible réceptivité, tel que le chien, j'ai réussi à démontrer que la morve, elle aussi, rentre dans le cadre des maladies pour lesquelles l'immunité peut être créée.

Vaccine.

21. — *Présentation de coupes histologiques de la pustule vaccinale du veau, avec coloration du micrococcus du cowpox.*

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1882, p. 585.)

Ces coupes ont été pratiquées sur des pustules vaccinales du veau, excisées chaque jour, du premier au neuvième jour, à partir du moment de l'inoculation, de sorte qu'on a pu suivre toutes les étapes de la formation de la pustule. Elles ont été colorées par le violet de gentiane, selon la méthode de Weigert. On y apercevait des micrococcus ronds, très réguliers, disposés en amas; ils occupaient les lèvres de la plaie d'inoculation, engagés dans les interstices des cellules malpighiennes et dans le chorion, où ils siégeaient surtout dans les fentes lymphatiques. A cette époque, je crus pouvoir me permettre de considérer ces coccus comme étant les agents de la virulence vaccinale. Cette assertion était erronée : il s'agissait là d'organismes d'impureté : le véritable agent du cowpox est encore à découvrir.

22. — *La tuberculose est-elle transmissible par la vaccine?*

(*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, et *Gazette hebdomadaire*, 1885, p. 141.)

Il s'agit là d'une des objections les plus graves élevées contre la vaccine, surtout depuis les découvertes de Villemin et de Koch. Toussaint, le premier, fit des expé-

riences dans cette voie; elles donnèrent des résultats effrayants : le contenu de pustules vaccinales développées sur une vache tuberculeuse fut inoculé à 4 lapins : deux devinrent tuberculeux. Toussaint conclut au danger de l'infection tuberculeuse par le vaccin humain ou de la génisse.

Sur 5 hommes, tuberculeux avérés, revaccinés dans mon service, de belles pustules vaccinales se développèrent. On rechercha vainement, par la méthode d'Ehrlich, dans le contenu de ces pustules, la présence du bacille de la tuberculose. Ce même contenu fut inoculé dans la chambre antérieure de l'œil de lapins; aucun de ceux-ci ne devint tuberculeux. Des expériences analogues ont été pratiquées par M. Josserand (de Lyon) à l'instigation de M. Chauveau, avec le même résultat.

Ces faits négatifs expérimentaux sont trop peu nombreux pour permettre de conclure; toutefois, il semble qu'on soit autorisé à considérer le danger de l'infection tuberculo-vaccinale comme très faible, sinon comme illusoire, pour les raisons suivantes : 1° l'âge des vaccinifères : les très jeunes enfants ainsi que les jeunes veaux sont rarement tuberculeux; 2° le vaccinifère fût-il tuberculeux, la sérosité de la pustule vaccinale développée chez lui aurait cependant les plus grandes chances de ne pas renfermer de bacilles; 3° malgré le chiffre énorme de vaccinations pratiquées depuis Jenner, il n'existe pas un seul cas bien établi de tuberculose vaccinale, procédant à la façon de la tuberculose inoculée (tubercule local, adénopathie et généralisation consécutives).

23. — *Recherches expérimentales sur la vaccine, chez le veau,* avec la collaboration de MM. Chambon et Ménard.

(*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1890, t. CXI, p. 978, et *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1890, p. 721.)

Dans le cours de recherches que nous poursuivions depuis deux ans sur le cowpox inoculé chez le veau, nous avons obtenu un certain nombre de faits expérimentaux nouveaux ou différents de ceux connus jusqu'ici.

I. *Inoculation de la vaccine sur la cornée.* — Avec une lancette chargée de lymphe vaccinale recueillie aussi purement que possible, on pratique une piqûre superficielle au centre de la cornée d'un veau, l'œil étant préalablement insensibilisé par la cocaïne. Au bout de six à sept jours, le centre de la cornée devient opaque; puis la tache grisâtre, circulaire, s'étend et le centre s'ulcère légèrement; en même temps, il y a une vive congestion de la conjonctive, avec larmoiement et photophobie; au bout d'une quinzaine de jours, ces phénomènes commencent à diminuer. La même opération, faite avec la même lymphe sur un veau ayant acquis l'immunité par des inoculations cutanées antérieures, ne provoque aucune lésion appréciable de la cornée.

Trois veaux ont été inoculés ainsi sur la cornée, avec développement consécutif de la kératite caractéristique. On les soumit ultérieurement à des inoculations vaccinales, faites au nombre de 50 à 60, sur la peau du ventre, afin de s'assurer si l'inoculation cornéenne leur avait procuré l'immunité. Un troisième veau, inoculé avec succès sur la cornée le 18 septembre 1889, fut réinoculé au ventre douze jours après (29 septembre) : les pustules se développèrent régulièrement et purent servir à vacciner seize enfants.

Ces expériences montrent que l'insertion sur la cornée de la vaccine est possible et qu'elle confère l'immunité, mais plus tardivement que l'inoculation cutanée; on sait que six à sept jours après la vaccination cutanée, la réinoculation demeure sans effet. La lenteur plus grande avec laquelle l'immunité est acquise à la suite de l'inoculation cornéenne s'explique aisément, étant donnée l'absence de vaisseaux dans la cornée.

L'examen histologique de la cornée, dans la zone enflammée, révèle une infiltration très prononcée de globules blancs entre les fibres du tissu cornéen; il nous a été impossible d'y déceler, malgré des tentatives multiples et variées de coloration, la présence d'aucun micro-organisme.

L'injection de lymphe vaccinale dans la chambre antérieure de l'œil du veau détermine un iritis intense avec opacité de la cornée. On provoque ainsi l'immunité aussi sûrement et à peu près aussi rapidement que par l'inoculation épidermique.

II. *Injection intra-veineuse de la lymphe vaccinale.* — M. Chauveau a constaté, il y a longtemps, que, chez le cheval, l'injection intra-veineuse de lymphe vaccinale crée l'immunité aussi sûrement que l'injection sous-cutanée et provoque même parfois une éruption généralisée. « Dans l'espèce bovine, dit-il, il n'en est plus ainsi : la revaccination réussit toujours si, bien entendu, l'injection a été faite exclusivement dans le vaisseau, sans inoculation accidentelle du tissu conjonctif; c'est un accident qui arrive fréquemment lorsqu'on ne prend pas de précautions spéciales pour l'éviter. On est, du reste, prévenu de cet accident par la petite tumeur qui ne manque pas de se développer. »

Nous avons répété ces expériences sur le veau, mais avec des résultats différents : constamment nous avons provoqué chez les animaux l'immunité. La quantité de lymphe vaccinale injectée dans la jugulaire a d'abord été très considérable (2 à 3 cc.); puis, encouragés par le succès de ces injections à dose massive, nous avons réduit la dose à une goutte ou une fraction de goutte, toujours avec le même résultat positif. Pour les doses très minimes, on se servait de vaccin dilué avec du bouillon stérilisé. On serrait la base du cou de l'animal avec une corde, pour faire gonfler la veine jugulaire, comme pour la saignée; au niveau de la saillie de la

veine, on rasait et on désinfectait la peau ; puis l'on introduisait, par piqûre directe dans la veine, à travers les téguments, une fine canule à extrémité mousse, munie à son intérieur d'un trocart pointu. On retirait le trocart, et le sang, s'échappant par la canule, montrait que l'on avait bien pénétré dans la veine. L'injection faite, on aspirait et on refoulait à diverses reprises, avec la seringue, une certaine quantité de sang, de façon à bien nettoyer la canule du vaccin qui aurait pu y adhérer : alors seulement on retirait la canule. On évitait ainsi, avec une certitude presque complète, tout contact du vaccin avec le tissu cellulaire. Du reste, l'absence de développement d'un noyau d'induration sous-cutané au niveau de la piqûre était une garantie que l'injection était bien et exclusivement intra-vasculaire.

Ces injections intra-vasculaires ne provoquèrent ni fièvre, ni phénomène local ; mais l'inoculation d'épreuve, pratiquée selon le mode habituel, dix, quinze ou vingt jours après, ne donna aucun résultat.

L'injection intra-veineuse de quantités même très faibles de vaccin entraîne donc, chez le veau, l'immunité complète sans autres manifestations générales ni locales.

III. *Transfusion du sang de veau en pleine éruption de cowpox.* — Des recherches sur ce point ont été déjà faites antérieurement, mais avec des résultats contradictoires. M. Chauveau relate deux tentatives de transfusion du cheval au cheval. Les résultats ont été absolument négatifs.

Maurice Raynaud fit des expériences sur le veau qui l'amenèrent aux conclusions suivantes : « La transfusion, même à doses massives, de sang vaccinal, n'est le plus souvent suivie d'aucun effet appréciable ; *après comme avant la transfusion, l'animal reste apte à contracter la vaccine.* Il est possible cependant que, dans quelques circonstances, la transfusion produise chez l'animal l'immunité vaccinale seule, sans aucun phénomène extérieur. D'après tous ces faits, il est infiniment peu probable que ce soit par le sang, du moins en tant que véhicule direct, que le virus vaccinal se généralise dans l'économie tout entière. »

Nos expériences de transfusion étaient pratiquées de la façon suivante : Les deux veaux étaient solidement fixés sur la table à vaccination ; une canule en verre était introduite dans la carotide du veau devant fournir le sang, une autre dans la jugulaire du veau sain. La communication était établie par un tube de caoutchouc d'un mètre de long et du calibre d'environ 1 centimètre. Canules et tube étaient préalablement stérilisés, et l'opération faite aussi aseptiquement que possible. Pour apprécier la quantité du sang transmis d'un veau à l'autre, on pesait le premier veau avant et après la transfusion.

Exp. I. — Le 27 juillet 1889, on transfuse 350 à 400 grammes de sang de la carotide d'un veau en pleine éruption vaccinale au septième jour à un autre veau. Celui-ci est inoculé quinze

jours après par une soixantaine de scarifications sur la peau du flanc. Il se produit une éruption régulière de pustules, donnant un vaccin actif.

Exp. II. — Le 23 octobre 1889, on transfuse à une génisse saine environ 4 kilogrammes de sang de la carotide d'une génisse au septième jour de l'éruption vaccinale. L'animal qui avait fourni le sang pouvait à peine se tenir sur ses jambes après l'opération; l'animal transfusé supporte parfaitement l'opération; aucune fièvre ni aucune éruption les jours suivants. Le 10 novembre (dix-sept jours après la transfusion), on l'inocule par le procédé habituel sur le flanc droit; on inocule en même temps, avec le même vaccin, un veau témoin. Aucune pustule ne se développa chez le veau ayant subi la transfusion, tandis que le veau témoin avait une éruption régulière.

Exp. III. — Le 8 décembre 1889, un très grand veau inoculé le 1er décembre, et en pleine éruption, fournit 4 à 5 kilogrammes de sang, transfusé de sa carotide dans la veine jugulaire d'un autre veau : celui-ci supporte parfaitement la transfusion; le 15 décembre, la plaie du cou s'est fermée par première intention. Le 1er janvier 1890, il est inoculé par une soixantaine de scarifications sur le ventre. Les jours suivants, apparition de petites pustules mal developpées; le 9 janvier, les pustules étaient à peine caractérisées; l'inoculation du contenu de ces pustules à un autre veau ne donna lieu à aucune éruption.

Exp. IV. — Le 2 février, un veau portant une éruption vaccinale datant de six jours fournit environ 6 kilogrammes de sang qui est transmis dans la jugulaire d'un autre veau; la plaie de ce dernier se ferme par première intention. Quinze jours plus tard, il est inoculé selon le mode habituel, sur le flanc, par environ soixante scarifications. Aucune éruption ne se manifeste.

Ces expériences montrent que l'immunité peut être conférée au veau par la transfusion du sang provenant d'un veau en pleine évolution de la vaccine. Mais pour obtenir cet effet avec une certitude presque absolue, *il faut transfuser des quantités considérables de sang, 4, 5 à 6 kilogrammes.* La transfusion de 350 à 400 grammes dans une de nos expériences, celle de 500 à 1 000 grammes dans les deux expériences de M. Chauveau, n'ont donné aucun résultat. Il en faut conclure que le microbe (encore inconnu) de la vaccine existe dans le sang pendant la période d'éruption, mais en très petite quantité, probablement à l'état d'unités seulement, éparses dans la masse totale du sang; de sorte que, en transfusant des quantités même considérables de sang, on s'expose encore à des résultats négatifs. On pourrait aussi admettre, pour expliquer les résultats de nos expériences, que le sang de l'animal en puissance de l'affection vaccinale ne contient pas le microbe même de la vaccine, mais des matières solubles, sécrétées par ce microbe dans les pustules, matières résorbées par le sang et douées de pouvoir vaccinal. Mais la première hypothèse nous semble plus plausible : le microbe de la vaccine passe certainement dans le sang, chez le cheval, à la suite de l'inoculation cutanée, puisque cette inoculation détermine parfois chez lui l'apparition d'une éruption de vaccine généralisée.

V. *Transfusion du sang d'un veau ayant l'immunité vaccinale à un autre veau.* — Un veau est inoculé au ventre par 120 scarifications environ, le 2 avril 1890;

l'éruption se produit régulièrement. On conserve ce veau, désormais revêtu de l'immunité, pendant sept semaines. Le 16 mai, il est pesé ; son poids est de 148 kilogrammes. On pratique alors par le procédé indiqué plus haut la transfusion à un autre veau, à qui l'on avait fait préalablement une saignée déplétive de 3 kilogrammes environ. Quinze minutes après qu'on a établi la communication entre la carotide du premier veau et la jugulaire du second, l'animal qui fournit le sang s'agite, présente quelques convulsions et meurt. On le pèse aussitôt, et on constate qu'il a perdu 5 kil. 500 de son poids : c'est donc à peu près le poids du sang transfusé dans la veine du veau sain. Celui-ci supporte parfaitement l'opération. Le 13 juin (dix-neuf jours après la transfusion), on l'inocule au ventre ; une éruption vaccinale régulière se développe, et les pustules servent à vacciner avec succès plusieurs enfants.

Cette expérience est particulièrement instructive. Elle montre que l'on peut transfuser *la presque totalité* du sang d'un veau ayant l'immunité vaccinale, mais n'étant plus en puissance de la maladie, dans la veine d'un autre veau, sans pour cela conférer à ce dernier l'immunité.

V. *Inoculation sous-cutanée de lymphe vaccinale filtrée.* — 5 centimètres cubes de lymphe vaccinale fraîchement recueillie sur le veau sont mêlés au même volume de bouillon stérilisé ; le mélange est filtré sur un filtre de plâtre, à l'aide du vide fait par la trompe. On injecte 4 centimètres cubes du filtrat dans le tissu cellulaire sous cutané d'un veau ; aucun noyau d'induration ne se développe au point de l'injection ; l'animal, inoculé onze jours après, présenta une belle éruption vaccinale.

Ainsi, l'injection sous-cutanée d'une quantité relativement très considérable de lymphe vaccinale, privée par la filtration de tout élément figuré, ne provoque pas d'accident local ou général et n'est pas susceptible de donner l'immunité.

Maladies vénériennes.

24. — *Sur la virulence du bubon qui accompagne le chancre mou.*

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1884, p. 641, et *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1884, t. XCIX, p. [illegible].)

25. — *Sur la non-virulence du bubon qui accompagne le chancre mou.*

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1884, p. 726.)

26. — *Nouvelle note sur la virulence du bubon qui accompagne le chancre mou.*

(*Ibid.*, 1885, p. 539.)

Ces recherches ont eu pour point de départ les tentatives, très nombreuses, que

j'ai faites pour mettre en évidence le microbe du chancre mou. Pour éviter les organismes d'impureté qui existent à la surface ulcérée et à découvert du chancre lui-même, il y avait utilité à porter l'exploration sur le pus du bubon non encore ouvert. Dans le pus de 58 bubons, fraîchement incisés, il m'a été impossible de déceler, à l'aide des méthodes actuelles de coloration, la présence d'aucun micro-organisme, non plus que dans les coupes pratiquées sur des fragments des parois du bubon excisées. Tout aussi infructueuses ont été les tentatives de culture dans les différents milieux liquides ou solides (bouillon liquide et gélatinisé, sérum de bœuf, sérum humain, etc.).

En outre, dans ces 58 cas, l'inoculation du pus du bubon, faite immédiatement après l'incision, est demeurée sans résultat; les bubons, après l'incision, furent protégés soigneusement par un pansement occlusif (coton), et aucun ne devint chancreux; ils guérirent comme des plaies simples. Me basant sur ces faits, je me crus autorisé à nier la virulence propre du bubon qui accompagne le chancre mou et à admettre qu'il ne devient chancreux que par contamination extérieure, après l'ouverture.

Les recherches de contrôle, faites tant en France qu'à l'étranger, montrèrent que cette proposition est trop absolue et que la virulence du bubon qui accompagne le chancre mou existe réellement; mais les chiffres ainsi recueillis établirent aussi que cette virulence est infiniment plus rare qu'on ne l'avait admis jusqu'ici : au lieu de la proportion de 50 ou même 70 p. 100 de bubons virulents admise par la plupart des auteurs, il faut réduire cette proportion à 5 ou 8 p. 100.

Il ressort donc de ces recherches la notion de la grande rareté de la virulence primitive du bubon accompagnant le chancre mou. Elles ont en outre ramené l'attention sur ce fait curieux, découvert par Ricord, mais presque oublié depuis, à savoir que le pus du bubon, non inoculable au moment de l'ouverture, peut le devenir quelques jours après.

Pourquoi la plupart des adénites suppurées provoquées par un chancre mou donnent-elles un pus privé de virulence? pourquoi ce pus privé de virulence au moment de l'ouverture du bubon en revêt-il parfois quelques jours après? pourquoi enfin, quoique très exceptionnellement, le pus est-il virulent dès l'ouverture même? Ce sont là des particularités curieuses et dont l'explication échappera sans doute tant qu'on n'aura pas réussi à démontrer et à cultiver le microbe du chancre mou.

27. — *Présence du gonococcus de Neisser dans un écoulement uréthral survenu sans rapports sexuels.*

(*Archives de méd. expérim.*, [illegible], p. [illegible].)

Il s'agit d'un garçon de 16 ans, atteint de blennorrhagie, qui me fut adressé par M. Mauriac ; il déclare n'avoir jamais eu aucun rapport avec une femme et avoir contracté cet écoulement à la suite de manœuvres de masturbation. L'examen bactériologique du pus révèle la présence de gonocoques typiques.

La portée de ce fait serait considérable si le dire de ce garçon pouvait être accepté en toute confiance, ce que je ne crois pas. Il viendrait à l'appui de l'opinion professée par des syphilographes éminents, Ricord, le professeur Fournier, M. Mauriac, qui pensent que la blennorrhagie n'est pas rigoureusement spécifique et qu'elle peut naître, dans certaines circonstances, en l'absence de contamination par coït infectieux. Il faudrait alors admettre que le gonococcus de Neisser peut exister, comme hôte inoffensif et simple saprophyte, dans l'urèthre sain et qu'il peut, dans ces conditions, sous l'influence d'irritations banales, envahir l'épithélium et provoquer le catarrhe caractéristique.

Divers Sujets de Bactériologie.

28. — *Recherches sur la durée de la vie des microbes pathogènes dans l'eau*, en collaboration avec M. A. Dubarry.

(*Archives de méd. expérim.*, [illegible], pp. 1-32.)

Voici les conclusions de ce travail :

Ces expériences montrent, contrairement à l'opinion généralement admise et surtout défendue par M. Meade Bolton, qu'il n'y a pas de distinction radicale à établir entre les microbes pathogènes et les microbes communs de l'eau, quant à la faculté de se multiplier et de vivre dans l'eau. Un grand nombre de microbes pathogènes possèdent cette faculté, quoique à un degré moins accusé que les bactéries aquatiles proprement dites. Pour le *bacillus anthracis*, nous avons montré que, placé dans de l'eau distillée pure, il est susceptible d'y donner naissance à des spores. Cette propriété existe probablement aussi pour d'autres microbes pathogènes. C'est là sans doute la raison pour laquelle, dans nos expériences comme dans celles de nos prédécesseurs, les bacilles aptes à donner des spores se sont généralement montrés plus résistants au séjour dans l'eau que les micrococcus, pour lesquels on ne connaît pas de formes durables.

Au point de vue de la biologie générale des bactéries, il n'est pas sans intérêt de savoir, d'une façon précise, que bon nombre de microbes pathogènes sont susceptibles de vivre pendant un temps très long dans les eaux ordinaires et même dans l'eau distillée (stérilisées). Ils peuvent s'accommoder, dans une certaine mesure, à ce milieu et ne présentent donc pas les exigences nutritives qu'on est enclin à leur attribuer.

La composition chimique des eaux n'a aucune influence appréciable sur la durée de la vie des microbes pathogènes dans ces eaux; ils vivent tout aussi longtemps lorsqu'ils sont placés dans l'eau distillée, absolument pure, que lorsqu'on les fait séjourner dans des eaux plus ou moins chargées de matières inorganiques et organiques, telles que les eaux de la Vanne et de l'Ourcq. Il en faut conclure que les eaux chimiquement les plus pures, si elles viennent à être contaminées par des microbes pathogènes, n'offrent pas plus de garantie d'innocuité que les eaux les plus chargées en matières organiques et inorganiques. Enfin, pour la plupart des microbes pathogènes, la vie même très prolongée dans l'eau n'entraîne pas une modification appréciable de la virulence.

29. — *De l'action du suc gastrique sur quelques microbes pathogènes*, en collaboration avec M. R. Wurtz.

(*Archives de méd., expérim.*, 1889, pp. 370-384.)

Jusque vers le milieu du dernier siècle, la plupart des physiologistes considéraient la digestion comme un phénomène de fermentation et de putréfaction. Dans ses célèbres expériences de digestion artificielle, Spallanzani a conclu que le suc gastrique non seulement empêche la putréfaction des aliments de se produire, mais qu'il l'arrête quand elle s'est déjà manifestée. D'où la conclusion que « non seulement la digestion n'est pas accompagnée de pourriture, mais encore qu'il y a dans l'estomac des animaux un principe qui l'arrête, qui est ANTISEPTIQUE[1]. »

C'est par cette action destructive du suc gastrique sur les microbes pathogènes que l'on a été amené, tout naturellement, à expliquer l'innocuité de l'introduction, par la voie stomacale, de certains virus, alors que ces mêmes virus, introduits sous la peau ou dans la circulation, déterminent des effets rapidement mortels. Si cette notion de l'action antiseptique du suc gastrique, à l'égard des agents pathogènes, est universellement admise, elle ne reposait cependant que sur un nombre très limité d'expériences directes. C'est pour combler en partie cette lacune,

1. SPALLANZANI, *Expériences sur la digestion.* (Opuscules de physique végétale et animale, trad. française, 1787, t. II, p. 719.)

que nous avons institué des expériences, *in vitro*, sur l'action exercée par le suc gastrique sur quelques-uns des principaux microbes pathogènes : ceux de la tuberculose, du charbon, de la fièvre typhoïde et du choléra.

Nous avons expérimenté de préférence avec le suc gastrique du chien, recueilli par une fistule gastrique, plus rarement avec le suc gastrique du mouton puisé dans la caillette de l'animal, au moment où il était sacrifié, ou avec le suc gastrique de l'homme recueilli par la sonde. Dans des tubes à essai contenant un centimètre cube de suc gastrique très actif, on semait une anse de fil de platine de la culture du bacille pathogène. Puis ces tubes étaient placés à l'étuve à 38° pendant un laps d'heures variable, de une heure à trente-six heures. Au bout de chacune de ces durées, le contenu de ces divers tubes était inoculé à des animaux ou ensemencé dans des tubes de gélatine, avec lesquels on confectionnait des plaques.

Ces expériences ont montré que le bacille de la tuberculose, ayant subi l'action du suc gastrique pendant *une à six heures* à la température de 38°, est encore susceptible de provoquer, par son inoculation au cobaye et au lapin, une tuberculose généralisée. La même injection sous-cutanée, faite avec une culture soumise à l'action du suc gastrique pendant *huit à douze heures*, ne provoque plus qu'un abcès tuberculeux local, sans tuberculose généralisée. Enfin l'injection sous-cutanée de culture de tuberculose soumise à l'action du suc gastrique de chien pendant *dix-huit à trente-six heures*, ne détermine plus aucune lésion, même locale.

Dans nos expériences faites avec des cultures riches en spores du *bacillus anthracis*, ces cultures étaient constamment détruites par un séjour dans le suc gastrique du chien, à l'étuve à 38°, pendant une demi-heure[1].

Le bacille d'Eberth meurt après un séjour de deux à trois heures, la spirille du choléra après un séjour de deux heures dans le suc gastrique du chien, de l'homme ou du mouton.

Le suc gastrique agit-il par une action spéciale, *digestive*, sur les micro-organismes, ou simplement à la faveur de l'action antiseptique de l'acide chlorhydrique qu'il contient? Nous nous sommes assurés, ainsi que l'avaient déjà fait Falk et Wesener, que l'acide chlorhydrique *seul*, dilué dans l'eau dans les mêmes proportions où il l'est dans le suc gastrique, exerce sur les microbes une action destructive aussi énergique que le suc gastrique lui-même. Ce n'est donc point en *digérant* les microbes, c'est-à-dire en exerçant sur eux une action spéciale, analogue à celle qui transforme les albuminoïdes en peptones, que le suc gastrique intervient; son rôle est rigoureusement, comme le disait déjà Spallanzani, celui d'un « antiseptique » et l'agent antiseptique est l'acide chlorhydrique.

1. Il est probable que nous ne disposions à ce moment que de spores de charbon peu résistantes et que des expériences faites avec des spores d'autre provenance auraient donné une survie beaucoup plus longue.

30. — *Recherches bactériologiques sur l'utérus après la parturition physiologique*, en collaboration avec M. Sanchez Toledo.

(*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 16 avril 1888, et *Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, pp. 126-139.)

1. *Absence des germes dans la cavité utérine des rongeurs après la parturition.* — La première partie de ces recherches a consisté dans l'examen bactériologique de la cavité utérine et du liquide qu'elle renferme à des moments variables après la parturition.

Ces recherches ont porté sur des lapines, des femelles de cobayes, de souris et de rats. Les animaux étaient sacrifiés dans un espace de temps, après la mise bas, variant entre trois heures et trois jours. Immédiatement après la mort, les cornes utérines et le corps de l'utérus étaient ouverts avec toutes les précautions voulues. On recueillait à l'aide du fil de platine des parcelles du liquide muco-sanguinolent qui remplit ces cavités ; ce liquide était semé dans des milieux de culture variables (bouillon de veau alcalin, gélatine nutritive, gélose); les ballons et les tubes étaient maintenus à l'étuve à 20° et à 37°. Cette expérience, répétée un grand nombre de fois et sur un grand nombre de femelles, donna toujours le même résultat : *les milieux de culture demeurèrent stériles.*

En même temps, on étalait sur des lamelles cette sécrétion ainsi que du raclage provenant de la paroi interne de l'utérus. Ces préparations furent soumises à l'action de divers réactifs colorants : *dans aucune on ne constata la présence de micro-organismes.* Enfin, des fragments de l'utérus et les cornes furent durcis dans l'alcool absolu et sur des coupes on pratiqua les mêmes essais de coloration, également avec des résultats négatifs.

Il faut conclure de ces faits que, chez ces animaux, après la parturition physiologique, la paroi utérine ainsi que la sécrétion qui y est contenue *ne renferment pas de micro-organismes.* Les nombreux germes qui habitent les premières voies génitales ne pénètrent donc pas à l'intérieur de l'utérus, ou, s'ils y pénètrent, ils y sont rapidement détruits.

Ces faits expérimentaux, observés chez les femelles des animaux, trouvent leurs analogues dans des recherches faites récemment par Döderlein sur les lochies des femmes en couches. Il constata que ces lochies, prises avec pureté dans l'utérus chez les accouchées ne présentant pas de fièvre, ne renfermaient pas de bactéries et pouvaient être inoculées sans effet appréciable sous la peau des animaux ; tandis que les lochies des femmes fébricitantes contenaient des microbes et provoquaient des accidents chez les animaux auxquels on les injectait.

II. *Innocuité de l'introduction de microbes pathogènes dans la cavité utérine des rongeurs, après la parturition.* — Nous avons introduit, trois à dix heures après la mise bas, dans l'intérieur des cornes utérines de lapines et de femelles de cobayes, des cultures virulentes de divers microbes pathogènes, à des doses extrêmement grandes (2 à 3 seringues de Pravaz). L'injection était pratiquée à l'aide d'une sonde en gomme introduite dans une des cornes utérines. Voici les principaux résultats de ces expériences :

Dix femelles (lapines et cobayes) venant de mettre bas reçurent dans les cornes utérines une à trois seringues de Pravaz, chargées d'une culture virulente de *Bacillus anthracis* : les dix demeurèrent saines, alors que les animaux témoins qui avaient reçu quelques gouttes du même virus sous la peau mouraient régulièrement du charbon.

Deux lapins et deux femelles de cobayes reçurent dans la cavité utérine une culture de *Vibrion septique* : elles demeurèrent indemnes; les animaux témoins inoculés sous la peau succombèrent.

Deux femelles de cobayes reçurent dans l'utérus chacune une seringue de Pravaz de culture de *Staphylococcus pyogenes aureus* : l'injection demeura sans effet.

Deux lapines reçurent en injection dans l'utérus une culture du microbe du choléra des poules : au bout de 24 heures, elles étaient mortes, présentant dans le sang une invasion abondante du microbe caractéristique.

Ces expériences conduisent à des données inattendues. Elles montrent que l'on peut impunément introduire dans la cavité utérine des femelles de rongeurs qui viennent de mettre bas des quantités *énormes* de microbes éminemment pathogènes pour ces animaux (*Bacillus anthracis*, *Vibrion Septique*, *Staphylococcus aureus*) sans provoquer aucune infection. Un seul microbe a fait exception, celui du *choléra des poules*; mais on sait combien le lapin est sensible à son action et avec quelle facilité il s'infecte par toutes les voies naturelles, par le tube digestif notamment.

— Le professeur Mathias-Duval, dans une note qui fait suite à ce mémoire, a expliqué cette résistance si grande de la muqueuse utérine à la pénétration des microbes, par la restauration presque complète de la muqueuse, chez les femelles de rongeurs, dès le moment même de la parturition, particularité mise en évidence par ses recherches propres et celles de Selenka. Ces conditions anatomiques jouent certainement un rôle; mais peut-être la part la plus importante dans ces phénomènes curieux de défense contre l'invasion des microbes doit-elle être revendiquée pour l'action bactéricide exercée par le mucus et les sécrétions utérines.

31 — *Sur l'absence de microbes dans l'air expiré*, en collaboration avec W. Dubreuilh.

(*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 5 déc. 1887.)

Sur l'absence de microbes dans l'air expiré.

(*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 181.)

Lister avait déjà émis l'idée que l'air, pendant la respiration, « est filtré par les bronches, dont un des offices est d'arrêter les particules de poussière inhalées et de les empêcher d'entrer dans les vésicules pulmonaires ». Tyndall s'appliqua à établir expérimentalement l'exactitude des vues de Lister; il eut recours, pour cela, au procédé imaginé par lui pour démontrer que les gaz privés de particules solides sont incapables de disperser la lumière. Il montra que l'air expiré est *optiquement pur*, c'est-à-dire que cet air, traversé par un faisceau lumineux, ne manifeste pas de traînée lumineuse dans une chambre noire. En 1882, Gunning (d'Amsterdam), utilisant pour la première fois les procédés bactériologiques, s'assura que « l'air expiré ne contient pas de micro-organismes capables de provoquer la putréfaction des liquides stériles à travers lesquels on le fait passer ».

J'ai répété ces expériences en employant le procédé perfectionné d'analyse bactériologique de l'air exposé plus bas (p. 47). Les expériences ont été faites dans des salles d'hôpital dont on chargeait l'air de poussière en secouant les rideaux, en battant les lits, etc. Chaque expérience comprenait deux recherches : on déterminait la richesse en germes d'un volume déterminé d'air qui barbotait à travers l'appareil à l'aide d'un aspirateur. Au même endroit, l'expérimentateur, placé tout à côté du premier appareil, faisait passer à travers un deuxième appareil, identique au premier, le même volume d'air sortant de ses poumons et mesuré, après sa sortie de l'appareil, à l'aide d'un compteur à gaz.

Les chiffres ainsi obtenus montrent que sur 609 germes qui pénétraient dans les poumons avec l'air inspiré, un seul en sortait avec l'air expiré. On peut donc affirmer que l'air expiré est presque entièrement privé de germes. Les voies respiratoires jouent donc, pour ces germes, le rôle de filtre signalé par Lister. L'air, en cheminant pendant l'inspiration et l'expiration dans des canaux étroits et tapissés par un revêtement épithélial humide, se dépouille des particules solides qu'il avait entraînées. Il quitte les poumons *optiquement pur*, comme le disait Tyndall, et aussi, pouvons-nous ajouter, *bactériologiquement pur*.

Technique bactériologique.

32 — *Sur un procédé perfectionné d'analyse bactériologique de l'air,* en collaboration avec M. R. Wurtz.

(*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 171.)

Les premières recherches précises sur les organismes de l'air sont dues à M. Pasteur. A l'aide d'un aspirateur, il faisait passer de l'air à travers des bourres de coton nitrique; ces bourres étaient ensuite dissoutes dans un mélange d'alcool et d'éther et donnaient un collodion laissant déposer, par décantation, les poussières atmosphériques arrêtées au passage. Ce sédiment était examiné au microscope et révélait la présence de spores de champignons. En outre, en introduisant ces bourres dans un milieu nutritif stérilisé, M. Pasteur y constata le développement de bactéries et de moisissures. Plus tard, il imagina une méthode plus parfaite, dont dérivent celles qui ont été employées par M. Miquel à l'Observatoire de Montsouris. Les milieux liquides, le bouillon, servent, dans ces procédés, à la numération des germes de l'air.

Dès que M. Koch eut imaginé la culture sur milieux solides, il l'appliqua à l'analyse bactériologique de l'air. Les méthodes de Hesse, celles de Frankland et de Petri reposent également sur l'emploi de la gélatine. Tous ces procédés présentent un certain nombre d'inconvénients auxquels nous croyons avoir remédié en employant l'appareil suivant, qui s'est, depuis, substitué à la plupart des autres.

L'appareil se compose essentiellement d'un tube A, contenant, dans la partie rétrécie qui forme son extrémité inférieure, de la gélatine nutritive liquéfiée. C'est à travers cette gélatine que l'on fait barboter l'air que l'on veut analyser et qui pénètre par le tube CB. Pour empêcher la formation de bulles et de mousse, il est indispensable d'additionner la gélatine d'une goutte d'huile stérilisée. Le barbotage s'effectue par aspiration à l'aide d'une trompe à eau ou d'un aspirateur ordinaire relié par un tube de caoutchouc à l'ajutage latéral D que porte le tube A. Des bourres de coton en *e*, *g* et *f* permettent de stériliser l'appareil à l'autoclave et de le transporter ensuite, sans contamination aucune, à l'endroit où l'on veut pratiquer l'analyse.

Lorsqu'on a fait passer à travers la gélatine le nombre de litres d'air dont on

désirait recueillir les germes, on roule la gélatine à l'intérieur du tube, à la façon d'un tube d'Esmarch, et l'on y pratique la numération des colonies, au bout de deux ou trois jours.

Cette méthode présente, sur celles qui ont été employées avant elle, plusieurs avantages. L'appareil est très simple et très facilement maniable. Il permet de recueillir tous les germes d'un volume considérable d'air, dans un temps relativement court, conditions éminemment favorables pour les recherches météorologiques.

Enfin, la méthode est d'une *sensibilité* plus grande que les autres, c'est-à-dire qu'elle permet de déceler, toutes choses égales d'ailleurs, un plus grand nombre de colonies bactériennes que celui que l'on obtient par les autres procédés.

33. — *Sur une seringue à injection hypodermique stérilisable à piston de moelle de sureau*, en collaboration avec M. Collin.

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1886, p. 37, et 1891, p. 69.)

C'est la seringue de Pravaz ordinaire, où tout ce qui est cuir (piston et rondelles) est remplacé par de la moelle de sureau comprimée. Elle peut donc se stériliser par la chaleur *humide* (eau bouillante ou vapeur d'eau sous pression). L'herméticité du piston est assurée par un serrage agissant *du dehors*, sans qu'on soit obligé de démonter la seringue ni de toucher au piston.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE ET SPÉCIALE. — PATHOLOGIE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Stéatose. — Inflammation. — Suppuration.

34. — *Essai sur la physiologie de la dégénérescence graisseuse des muscles.*

(Thèse de doctorat, couronnée par la Faculté de médecine de Strasbourg.)

La découverte récente de la dégénérescence cireuse des muscles par Zenker avait mis à l'ordre du jour l'étude des lésions musculaires dégénératives dans les diverses maladies. Ce travail inaugural était un essai de systématisation, au point de vue anatomique et pathogénique, de la stéatose musculaire. Il débute par une étude préliminaire du mode d'apparition, tant physiologique que pathologique, de la graisse dans

les éléments histologiques; on s'efforce d'y établir que, dans la stéatose pathologique surtout, la graisse peut se former *in situ* dans les cellules, par dédoublement des matières albuminoïdes du protoplasma : opinion émise par notre maître Küss, un des premiers, et depuis acceptée par la plupart des histo-chimistes. Les différentes phases de la dégénérescence graisseuse du faisceau musculaire primitif sont ensuite décrites avec autant de précision qu'on pouvait y apporter à une époque où l'emploi de l'acide osmique n'était pas encore connu. Ce travail se termine par quelques recherches sur la fréquence de la stéatose des artères, en particulier de leur tunique moyenne, chez le vieillard; l'auteur cherche à expliquer les dégénérescences artérielles séniles par l'oblitération des *vasa vasorum*, d'où l'ischémie de la paroi.

35. — *Recherches expérimentales sur l'inflammation*, en collaboration avec M. Mathias-Duval.

(Strasbourg, 1870, mémoire accompagné de 2 planches.)

La ressemblance ou, pour mieux dire, l'identité des globules blancs du sang et des globules de pus a frappé les anatomo-pathologistes dès le début des études histologiques. Addison et Zimmermann (et avant eux Dutrochet) firent provenir du sang lui-même les cellules qu'ils constataient dans les exsudats purulents. Mais les travaux de Virchow, appuyés sur tant de faits positifs, semblaient avoir définitivement relégué cette manière de voir au rang des anciennes hypothèses, lorsque, en 1869, Cohnheim, revenant à l'ancienne doctrine de la *diapédèse* ou passage des globules blancs de l'intérieur à l'extérieur des vaisseaux, ébranla de nouveau toutes les convictions par des expériences à la fois simples et concluantes, d'où semblait résulter la démonstration complète de ce passage. Inutile de rappeler le retentissement de ces travaux : la plupart des histologistes se rallièrent aussitôt à la manière de voir de Cohnheim et décrivirent comme lui le passage des éléments figurés du sang à travers les parois des vaisseaux.

A Strasbourg, nous avons cherché à vérifier les résultats de Cohnheim en nous plaçant dans les mêmes conditions que lui. Nous avons entrepris ces recherches sans idée préconçue, avec le seul désir de voir ce qui se présenterait dans nos expériences, et même, il faut le dire, avec la pensée de voir sans doute comme l'anatomo-pathologiste de Berlin. Nous sommes arrivés à des résultats négatifs à ce point de vue ; nous croyons même avoir constaté des faits précisément opposés à la diapédèse et capables de rendre compte de la formation du pus aux dépens des cellules fixes placées au voisinage des petits vaisseaux.

En ce qui concerne l'inflammation suppurative du mésentère, telle qu'elle se

passe dans l'expérience de Cohnheim, la manière de voir de ce dernier a décidément triomphé et répond à la réalité des faits; mais pour ce qui est des inflammations parenchymateuses, dont le type est l'inflammation expérimentale de la cornée après la cautérisation du centre de cette membrane, nos recherches nous ont amené aux conclusions suivantes :

1° L'inflammation de la cornée, comme le démontre déjà l'examen macroscopique, ne marche pas de la périphérie au centre. Quelquefois seulement on observe des traînées qui, la plupart, n'atteignent pas le rebord cornéal; ni leur siège, ni leur existence ne sont donc constants.

2° L'examen microscopique vient démontrer que le travail de prolifération commence au niveau du traumatisme et rayonne de là dans tous les sens; en un mot, le travail est centrifuge.

3° Dans les parties en voie de métamorphose on ne voit pas, au début, les globules blancs isolés et libres; ils proviennent toujours d'une prolifération cellulaire.

4° Le point de départ des métamorphoses est la cellule fixe qui s'hyperplasie et donne naissance aux produits cellulaires nouveaux.

La part que nous revendiquions pour les cellules fixes, dans les suppurations, trop radicalement sacrifiée par Cohnheim, a été depuis mise en lumière par un grand nombre d'observateurs et paraît prépondérante dans beaucoup de processus phlegmasiques.

36. — *Du rôle des micro-organismes dans la production de la suppuration.*

(*Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 1883, 7e série, t. V, p. 637.)

Depuis les travaux de M. Pasteur et de M. Lister, on sait qu'il existe une liaison étroite entre le phénomène de la suppuration et la présence de micro-organismes dans le foyer purulent. Dès 1880, M. Pasteur montra que le pus du furoncle, ainsi que celui de l'ostéomyélite aiguë, contient constamment un micrococcus. En 1881, M. Ogston examina par la méthode des colorations le contenu de 74 abcès chauds; dans tous ces cas, le pus contenait des micrococcus. Plus récemment, dans le pus et dans les parois de nombreux phlegmons qu'il a examinés, M. Cornil a constamment pu colorer des micro-organismes.

L'expérimentation n'avait pas confirmé pleinement ces enseignements de l'anatomie pathologique. Dans sa note célèbre sur la théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (1878), M. Pasteur, tout en revendiquant pour les microbes le rôle principal dans la genèse du pus, dit avoir fait naître du pus par l'introduction sous la peau d'animaux de fragments de laine préalablement chauffés

et ne contenant pas de germes. Uskoff (1881) injecta avec des précautions qu'il jugea suffisantes, sous la peau de chiens, divers liquides irritants; les résultats furent variables, et avec la même substance, tantôt il n'obtint aucune lésion, ou bien une simple inflammation, ou bien des abcès, *avec ou sans microbes*. Orthmann répéta la plupart de ces expériences avec des précautions antiseptiques plus minutieuses; il provoqua toujours une suppuration à la suite d'injections d'essence de térébenthine, sans pouvoir, ni par les colorations, ni par la culture, déceler dans le pus la présence de microbes. Plus récemment encore, Councilman dit être arrivé au même résultat par l'injection, sous la peau de lapins, d'un mélange d'huile de croton et d'huile d'olive.

Tel était l'état de la question au début de mes expériences; celles-ci, au nombre de 40, ont été faites sur des lapins, des cobayes et des rats. Elles ont consisté : 1° dans l'introduction sous la peau des liquides suivants : essence de térébenthine, mélange d'huile de croton et d'huile d'amandes douces, eau stérilisée bouillante, mercure; 2° dans l'introduction sous la peau de corps solides stérilisés : drap, sureau, liège.

La difficulté était d'introduire ces substances aseptiquement; or, la peau velue d'un animal paraît difficile à rendre réellement aseptique, même avec les précautions auxquelles ont eu recours lès expérimentateurs précédents; d'autre part, l'occlusion à l'aide d'un pansement de Lister, chez des animaux remuants, semble aussi très difficile à réaliser. Pour opérer aseptiquement avec la plus grande sécurité possible, on eut recours au procédé suivant :

La peau du dos, préalablement rasée, fut brûlée jusqu'au derme à l'aide du thermocautère de Paquelin : c'est à travers l'eschare ainsi formée et sûrement stérilisée que s'effectuait l'introduction du corps étranger. Quand celui-ci était un liquide, on se servait de la pipette stérilisée de M. Pasteur. L'effilure était introduite, par une petite ouverture pratiquée sur l'eschare à l'aide d'un scalpel flambé, sous la peau, aussi loin que possible du point d'entrée. Le liquide stérilisé était introduit en soufflant avec la bouche; l'air injecté en même temps est absolument négligeable, puisque c'est de l'air *pur*, filtré par le tampon de la pipette. Le tube de verre retiré, on ferme le trou de l'eschare également au thermocautère : l'occlusion est ainsi immédiate et parfaite. Des précautions de même nature, mais un peu différentes quant au dispositif, étaient employées quand le corps à introduire sous la peau était un corps solide. En procédant ainsi, voici les résultats obtenus :

Injection d'essence de térébenthine. — Nombre d'expériences : 18; animaux sacrifiés au bout de 3 à 20 jours. Dans 13 cas, pas de suppuration; le plus souvent, à l'endroit de l'injection, on trouvait un liquide un peu louche, sentant l'essence de térébenthine : ce liquide est formé par une émulsion de gouttelettes plus ou moins fines d'essence de térébenthine et quelques leucocytes. Cet état peut être constaté

même au bout de 15 à 20 jours, au bout desquels le tissu cellulaire continue à répandre une forte odeur d'essence de térébenthine témoignant de la très lente résorption de ce corps. Le liquide desséché sur des lamelles et traité par les couleurs d'aniline ne décèle pas de micro-organismes; semé dans du bouillon de veau neutralisé, il ne donne pas de culture. Dans 5 cas, on trouva, à l'endroit de l'injection, étalé en nappe, du pus jaunâtre, épais et sentant fortement l'essence de térébenthine; dans ces 5 cas, le pus traité par la méthode des colorations montra la présence de micrococcus. Des traces de ce pus furent semées dans du bouillon : dès le surlendemain le liquide se troubla et se montra rempli de micrococcus. Dans ces cas aboutissant à la suppuration, j'admettais que, malgré toutes les précautions, une faute quelconque avait été commise, permettant l'introduction, sous la peau, de quelques germes qui avaient provoqué la suppuration.

Injection d'un mélange d'huile de croton et d'huile d'amandes douces. — Dans 4 cas, pas de suppuration; le tissu cellulaire est infiltré d'un liquide formé d'une émulsion d'huile avec de rares leucocytes. Dans un cas, suppuration. Dans ce dernier cas, on constate par la coloration la présence de micrococcus.

Injection de mercure sous la peau de deux cobayes. — Pas de trace de suppuration.

Introduction sous la peau de fragments de drap, de moelle de sureau, de liège stérilisés. — Jamais de suppuration; le corps étranger s'enkyste et s'entoure d'une membrane très fine, transparente, fortement adhérente. Les coupes de moelle de sureau sont surtout instructives : dans les cellules polygonales du fragment de moelle qui sont les plus éloignées de la périphérie on rencontre des leucocytes clairsemés, dont le nombre augmente en se rapprochant de la périphérie : à ce niveau apparaissent des cellules plus volumineuses, à protoplasma grenu, d'apparence épithélioïde; d'autres fusiformes, à prolongements très longs; on peut saisir tous les intermédiaires entre les cellules lymphatiques et le tissu conjonctif fibrillaire constitué. L'inflammation provoquée est un type d'inflammation plastique, à tendance organisatrice.

En résumé, ces expériences montrent que les substances considérées comme irritantes, telles que l'essence de térébenthine, l'huile de croton, etc., ne suffisent pas, à elles seules, pour provoquer la suppuration. Ces corps peuvent être phlogogènes, mais non pyogènes, d'où la conclusion par laquelle je terminais ce travail : *sans microbes, pas de suppuration.*

— Depuis, cette importante question a été l'objet d'un grand nombre de recherches expérimentales [1]; elles ont montré que ma conclusion était trop absolue et que la suppuration, ou du moins des états anatomiques actuellement impossibles à dis-

1. On en trouvera un exposé historique et critique complet dans la monographie de Steinhaus, *Die Ætiologie der acuten Eiterungen*. Leipzig, 1889.

tinguer de la suppuration vraie, peuvent être provoqués sans l'intervention de microbes, par des bactéries mortes, par des produits solubles bactériens et par diverses substances chimiques, organiques ou inorganiques, à condition qu'on opère sur certaines espèces animales déterminées et à des doses appropriées. Mon intervention dans la question n'a cependant pas été inutile; elle a été le point de départ de nombreuses recherches de contrôle, les unes confirmatives, les autres contradictoires. Le dispositif opératoire employé par moi a été adopté par divers expérimentateurs; du reste, le dernier mot est loin d'être dit sur ce problème fondamental que les études récentes sur le chimiotaxis semblent orienter dans une direction nouvelle.

Pathologie rénale.

37. — *Note sur la dégénérescence amyloïde du rein sans albuminurie.*

(*Mémoires de la Soc. méd. des hôpitaux*, 1881, pp. 137-138.)

La plupart des auteurs classiques signalent l'albuminurie comme un symptôme constant de la dégénérescence amyloïde des reins. « La constatation de la présence d'albumine dans l'urine, écrit Bartels, me paraît une condition indispensable pour le diagnostic de dégénérescence amyloïde des reins. » Cependant Fleischl et Klob, M. Hayem, M. Lecorché avaient constaté cette lésion, sans albuminurie concomitante. Dans ces cas, ils pensaient avoir affaire à la dégénérescence amyloïde pure, sans néphrite parenchymateuse ou interstitielle concomitante, qui commanderait surtout l'albuminurie. Dans un travail de Litten paru en 1878, sont relatés 4 cas de dégénérescence amyloïde des reins, où l'albuminurie a constamment fait défaut. A l'examen microscopique, on s'assura que l'infiltration amyloïde, très prononcée sur les vaisseaux des pyramides, l'était beaucoup moins, ou manquait totalement au niveau des glomérules. Un cas analogue à ceux de Litten fait l'objet de cette note. Il s'agit d'une femme tuberculeuse, avec pneumothorax et pleurésie purulente droite, qui mourut d'hecticité. L'urine de cette malade fut examinée méthodiquement tous les jours, pendant plusieurs mois, et jusqu'au moment de la mort; jamais on ne put y constater la présence d'albumine. A l'autopsie, on trouva une dégénérescence amyloïde très accusée de la rate (rate sagou), du foie, des villosités et des vaisseaux de la muqueuse intestinale. Mais c'est surtout l'examen des reins qui a donné des résultats intéressants.

Sur les coupes traitées par le violet de méthyle, on s'assure que les glomérules de Malpighi, presque tous atteints, ne le sont que faiblement; on ne voit colorées en rouge que quelques anses vasculaires, la plupart des autres étant intactes. Les

capillaires intertubulaires de l'écorce, la membrane propre des canalicules, les capsules de Bowman sont indemnes. L'altération amyloïde frappe surtout les *vaisseaux droits* de la substance médullaire, où elle est extrêmement prononcée. En rapprochant ce fait de ceux de Litten, on peut expliquer aisément l'absence d'albuminurie; elle tient à l'intégrité relative des vaisseaux glomérulaires, infiniment moins atteints que les *vasa recta*. On sait en effet que c'est au niveau des glomérules que s'effectue la filtration de l'albumine.

Voici les conclusions de ce travail :

1° Dans certains cas de dégénérescence amyloïde des reins, l'albuminurie peut faire défaut *constamment*, et jusqu'à la mort.

2° L'absence d'albuminurie tient d'une part à l'absence de lésions profondes (épithéliale ou interstitielle) du rein, d'autre part, à une localisation spéciale de la dégénérescence amyloïde, portant surtout sur les *vasa recta*, et d'une façon moins intense sur les vaisseaux glomérulaires.

3° Au point de vue clinique, si chez un phtisique, un syphilitique invétéré, un sujet atteint de suppuration osseuse chronique, etc., on constate de l'augmentation de volume de la rate, du foie, mais *sans albuminurie*, on n'est pas autorisé pour ce motif à rejeter l'idée d'une dégénérescence amyloïde des viscères, ni même de celle des reins.

4° Les auteurs qui font dater le début de la dégénérescence amyloïde dans l'économie du moment où l'on constate l'albuminurie, commettent une double erreur : *a*, parce que la dégénérescence amyloïde est loin de commencer toujours par envahir le rein; *b*, parce que le rein peut être frappé lui-même de dégénérescence amyloïde, sans qu'il y ait albuminurie. — Il faut donc se méfier des calculs d'après lesquels on a cherché à fixer la durée possible de la vie chez des sujets atteints de cachexie amyloïde, en faisant dater celle-ci du moment de l'apparition de l'albuminurie.

38. — *Sur les altérations histologiques du rein, chez le cobaye, à la suite de la ligature de l'uretère*, en collaboration avec M. Germont.

(*Archives de Physiol. norm. et path.*, 1882, t. IX, pp. 386 à 411, avec 1 planche; voir aussi *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1882, p. 43.)

Les altérations provoquées dans les glandes à la suite de la ligature de leur canal excréteur ont été l'objet, dans ces derniers temps, d'investigations nombreuses. Pour le foie notamment, le mémoire fondamental de MM. Charcot et Gombault a été le point de départ, non seulement de données instructives d'anatomie pathologique expérimentale, mais encore d'essais ingénieux de systématisation dans le groupe complexe des cirrhoses hépatiques. Le rein, à ce point de vue, nous a paru réaliser des conditions de simplicité plus grande que le foie, car la ligature de l'uretère, bien

faite, est une opération inoffensive, et qui, grâce à la suppléance de l'autre rein, permet la survie indéfinie des animaux. Nos expériences ont porté sur 20 cobayes chez lesquels nous avons lié l'uretère (constamment le gauche) par la voie abdominale. L'opération fut faite avec l'emploi le plus rigoureux de la méthode antiseptique. Les résultats de l'opération, dans la plupart des cas, furent très favorables, et la réunion de la plaie abdominale s'effectuait par première intention. Les animaux présentaient à partir des premiers jours un état de santé parfait. Ils furent sacrifiés au bout d'un temps variant de quelques heures à six et sept mois, de sorte qu'il a été possible de suivre toutes les étapes des modifications subies par le rein.

I. Lésions macroscopiques du rein. — Si l'on sacrifie l'animal de 6 à 8 heures après la ligature, on constate déjà, au bout de ce court espace de temps, une distension assez notable de l'uretère au-dessus du lien, ainsi que du bassinet; le rein est plus volumineux, plus dur et surtout plus pâle que le rein sain. Sur des animaux sacrifiés du premier au vingtième jour après la ligature, le résultat macroscopique a été analogue : dilatation de plus en plus considérable de l'uretère et du bassinet et atrophie du rein. Sur une coupe de cet organe faite suivant le grand diamètre, on constate la diminution d'épaisseur de la substance corticale qui est gris pâle; la pyramide est encore plus atrophiée, et la papille presque effacée. Sur une section d'un rein dont l'uretère a été lié depuis 4 à 8 mois, la substance rénale est réduite à une coque de 2 à 3 millimètres d'épaisseur, sur laquelle la distinction entre l'écorce et la pyramide n'est plus possible à l'œil nu. Le liquide accumulé au-dessus de la ligature est clair : il ne contient ni leucocytes, ni globules rouges, ni microbes. On y constate la présence d'albumine en petite quantité et d'urée.

II. Lésions histologiques du rein. — On peut leur assigner deux phases successives : une phase d'*ectasie* des canalicules et une phase de *collapsus atrophique*.

A. La phase d'ectasie est caractérisée surtout par la dilatation rapide et progressive des tubes urinifères, depuis le glomérule jusqu'aux canaux collecteurs. La dilatation est plus marquée sur les tubes contournés que sur les rayons médullaires et les tubes collecteurs, ce qui s'explique par la pression plus grande qui règne au voisinage des glomérules. Au bout de huit à 10 jours la dilatation est telle, que les coupes du rein présentent un aspect aréolaire très frappant. L'augmentation énorme de la lumière des tubes reconnaît deux facteurs : 1° la dilatation vraie des tubes; 2° l'aplatissement excessif de l'épithélium de revêtement. Par places, les tubes tant contournés que droits sont remplis par des cylindres hyalins.

A cette période, il n'y a dans les espaces intertubulaires de la substance corticale, ni *infiltration cellulaire*, ni trace *de sclérose*. Cette sclérose fait également défaut dans la pyramide.

B. La phase de collapsus atrophique débute quatre à cinq semaines après la

ligature; les tubes se rétrécisent et reviennent sur eux-mêmes; l'épithélium est réduit à un noyau entouré d'une mince couche de protoplasma, et la lumière des conduits est effacée. La dilatation ne persiste qu'en un seul point, sur la capsule de Bowman, qui subit parfois une distension kystique, le bouquet glomérulaire refoulé et atrophié n'occupant plus qu'un des pôles du kyste microscopique. A cette période encore, les espaces intertubulaires n'offrent ni infiltration nucléaire ni sclérose; il n'y a pas de néphrite interstitielle.

Ces résultats diffèrent notablement de ceux obtenus par nos prédécesseurs, particulièrement MM. Charcot et Gombault, et Aufrecht. Ces savants ont signalé à la suite de la ligature de l'uretère, outre la régression nucléaire de l'épithélium, un processus interstitiel actif, de la néphrite interstitielle, et de véritables abcès microscopiques. Ces descriptions sont parfaitement exactes, mais elles se rapportent à un autre ordre de faits que ceux que nous avons étudiés. Ces expérimentateurs pratiquaient la ligature de l'uretère, sans recourir, comme nous, à la méthode antiseptique. Le processus qu'ils ont ainsi déterminé dans le rein devait être différent. Comme ils ne cherchaient pas, par une intervention *aseptique*, à s'opposer à l'introduction d'agents phlogogènes ou pyogènes, microbes ou autres, ils déterminaient nécessairement des lésions à la fois dégénératives et irritatives de l'épithélium d'abord, puis du tissu conjonctif interstitiel. Nos recherches n'ébranlent donc en rien la théorie célèbre de M. Charcot sur les « cirrhoses épithéliales », qui repose sur des faits anatomo-pathologiques nombreux et solidement établis.

Pisenti (de Bologne) a répété ces expériences de ligature de l'uretère en opérant sur le lapin, et est arrivé à des résultats analogues[1]; plus récemment, au deuxième Congrès des chirurgiens français, M. Doyen (de Reims) a communiqué un cas de ligature aseptique de l'uretère pratiquée par lui sur l'*homme;* les modifications histologiques éprouvées par le rein furent trouvées identiques à celles que nous avons provoquées chez les animaux.

Ces faits comportent encore un enseignement d'ordre plus général. Ils montrent que, grâce à la méthode antiseptique, les processus expérimentaux peuvent être provoqués dans leur *simplicité*. Il ne s'agit pas seulement d'une modification du manuel opératoire, assurant aux animaux plus de chances de survie; mais on réduit ainsi le phénomène expérimental à ses données les plus simples, et on écarte les éléments étrangers qui peuvent le compliquer et l'obscurcir.

Hypertrophie compensatrice du rein (Note additionnelle du précédent mémoire, p. 392-393). — A quoi est due l'hypertrophie compensatrice du rein sain qui se produit à la suite de l'extirpation ou de l'atrophie de son congénère? Est-elle liée à une

1. Sulle alterazioni del rene et sulla formazionne di calcoli in seguito a ligatura dell'uretere. (*Atti della R. Acad. delle Scienze di Torino*, vol. XVIII, 15 avril 1883.)

augmentation de volume des éléments du rein (Valentin, Beckmann, Rokitansky, Perl) ou à une simple augmentation numérique de ces éléments (Rosenstein, G. Simon)? Nos recherches ont été dirigées sur ce point, et les préparations à l'acide osmique devenaient ici particulièrement utiles, ce réactif fixant les éléments dans leurs formes et dans leurs dimensions. Des mensurations nombreuses nous ont montré que l'hypertrophie compensatrice du rein est une hypertrophie vraie, due à l'augmentation de volume des glomérules, à l'augmentation de calibre des tubes contournés, et à l'augmentation des dimensions en hauteur et en largeur des cellules de revêtement des *tubuli contorti*. Quant à l'accroissement de calibre des tubes droits, ou à l'augmentation des dimensions de leur épithélium, il nous a été impossible de nous en assurer nettement.

39. — *Des lésions rénales dans leur rapport avec l'hypertrophie cardiaque (expériences et faits cliniques).*

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1881, p. 292, 7e série; et *Archives gén. de médecine*, 1882, t. IX, pp. 1-23.)

Depuis que Bright et Traube ont signalé la fréquence de l'hypertrophie du cœur, et surtout du ventricule gauche, dans les néphrites chroniques, la controverse est ouverte sur le mécanisme du développement de cette hypertrophie. Mais la *subordination* de la lésion cardiaque à la lésion rénale était généralement acceptée. A la suite des recherches plus récentes de Gull et Sutton, de Johnson, de M. Peter, de Buhl, de MM. Debove et Letulle, l'opinion opposée a prévalu : l'hypertrophie cardiaque et la lésion rénale, au lieu de dériver l'une de l'autre, seraient des lésions *contemporaines*, se développant sous l'influence d'un troisième facteur, d'une cause plus générale (arterio-capillary-fibrosis, dyscrasie spéciale, etc.). Toutefois, l'ancienne théorie de la subordination de l'hypertrophie cardiaque à la lésion rénale continuait à être maintenue par divers pathologistes, notamment par Cohnheim et par M. Potain.

Faits expérimentaux. — L'expérimentation nous a paru le meilleur moyen pour éclaircir ce problème toujours débattu de la corrélation et de la succession des lésions.

Vu la difficulté de conserver assez longtemps en vie des animaux chez lesquels on a provoqué des lésions des deux reins, j'ai eu recours, à l'exemple de Grawitz et Israël et de Lewinsky, à la destruction d'un seul rein, pensant que cette destruction équivaut, dans une certaine mesure, pour les troubles apportés à la sécrétion rénale et à la circulation générale, à la lésion bilatérale, mais moins profonde, qui constitue

la maladie de Bright. Dans ce but, je pratiquai sur des cobayes la ligature d'un uretère qui amena rapidement l'atrophie du rein correspondant (voir n° 38, p. 54).

Chez les animaux ainsi opérés et sacrifiés quatre à six mois après la ligature de l'uretère, je constatai la production d'une hypertrophie cardiaque, portant sur le ventricule gauche et se traduisant par une augmentation de volume, de consistance et de poids de l'organe, comparativement au poids du cœur d'animaux sains du même âge et du même poids. Ces expériences comportent cette objection principale qu'elles ont été faites sur de trop petits animaux : l'exiguïté, chez eux, du poids et des dimensions du cœur permettrait difficilement de juger la différence entre un cœur normal et un cœur hypertrophié. Mais les expériences de Lewinsky qui donnèrent des résultats analogues aux nôtres, ont été faites sur des chiens.

Faits cliniques. — Un des arguments les plus volontiers invoqués par les adversaires de la théorie de Traube serait l'absence d'hypertrophie du cœur dans les lésions rénales autres que le mal de Bright (cancer, hydronéphrose, néphrites ascendantes). Cette règle n'est pas sans de nombreuses exceptions; M. Potain, Cohnheim, M. Du Castel (dans un cas inédit qu'il m'a obligeamment communiqué), ont constaté l'hypertrophie cardiaque à la suite de néphrites secondaires, consécutives à des obstacles à l'écoulement de l'urine.

Dans deux cas de cancer de l'utérus avec compression des uretères, distension des bassinets et néphrite diffuse consécutive, j'ai rencontré une hypertrophie très accentuée du ventricule gauche. Cette hypertrophie est d'autant plus remarquable qu'elle s'est produite malgré la cachexie cancéreuse extrême des deux malades. Un mémoire ultérieur de M. Artaud a fait connaître des cas analogues (*Revue de médecine*, 1883, p. 905).

Ces faits montrent qu'il faut se défendre de théories trop exclusives et continuer à accepter, dans certains cas, l'interprétation de Traube qui subordonne l'hypertrophie cardiaque à une altération primitive des reins.

40. — *Contribution à l'étude des lésions histologiques du rein dans le diabète sucré.*

(*Archives de physiol. norm. et path.*, 1884, t. II, pp. 323-350, mémoire avec 1 planche.
Voir aussi *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1885, p. 541.)

41. — *Nouveaux faits pour servir à l'histoire des lésions histologiques du rein dans le diabète sucré.*

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1887, t. II, pp. 76-83.)

Les lésions rénales trouvées chez les diabétiques sont aussi fréquentes que disparates ; l'hypertrophie simple des reins, la néphrite parenchymateuse, inters-

titielle ou diffuse, la stéatose, la dégénérescence, les abcès de cet organe ont été notés tour à tour. Mais ce sont là des altérations banales qui se rencontrent dans les états pathologiques les plus divers. Récemment d'autres lésions, plus spéciales, ont été décrites qui paraissent se rattacher au processus diabétique lui-même. Armanni (de Naples) le premier signala une altération spéciale du rein qu'il qualifie de « dégénérescence hyaline de l'épithélium » et qu'il localise dans les tubes droits de la substance médullaire ; les cellules de revêtement de ces tubes sont, par places, transformées « en vésicules transparentes, gonflées, à parois épaissies et bien distinctes ; le noyau se colore vivement par l'hématoxyline ». Ebstein décrivit une autre altération, différente comme nature et comme siège ; dans quelques cas de diabète (presque toujours avec coma terminal), il a trouvé l'épithélium des tubes contournés altéré, avec disparition du noyau ou du moins impossibilité de le colorer à l'aide des réactifs appropriés ; il s'agirait d'une nécrose de coagulation de ces épithéliums, dans le sens de Weigert. Enfin, plus récemment, Ehrlich a fait connaître des faits nouveaux et intéressants : il retrouva à son tour l'altération hyaline, qu'il localisa dans les tubes de Henle, au niveau de la zone limitante ; mais, en traitant les coupes par l'iode, avec une technique spéciale[1], il s'assura que cet aspect hyalin n'est qu'une apparence et que les cellules hyalines sont en réalité infiltrées de matière glycogène.

J'ai eu occasion d'examiner les reins de six diabétiques ; dans deux de ces cas, j'ai pu constater avec une grande netteté la lésion décrite par Armanni. Cette lésion est répartie par foyers dans la zone limitante ; elle porte sur l'épithélium des branches larges et grêles de Henle et aussi, d'après mes préparations, quoique exceptionnellement, sur quelques tubes collecteurs. Les cellules épithéliales sont transformées en des masses transparentes, homogènes, comme hyalines ; les limites de ces cellules, au lieu d'être, comme à l'état normal, à peine accusées, sont marquées par une ligne de contour extrêmement nette, ressemblant à une membrane d'enveloppe : d'où un aspect de mosaïque tout à fait frappant ; le noyau se colore parfaitement.

Si on traite ces mêmes coupes par le réactif iodé, on constate qu'un certain nombre de tubes sont remplis de blocs ou de boules brun acajou, c'est-à-dire présentant la réaction caractéristique de la matière glycogène. Cette infiltration glycogène porte sur les mêmes portions des tubes urinifères et sur les mêmes éléments épithéliaux de ces tubes que ceux qui, traités par les méthodes de coloration ordinaires, révèlent l'altération d'Armanni.

1. Le glycogène étant très soluble dans l'eau et l'alcool ordinaire, il faut durcir la pièce, faire les coupes et les recevoir dans l'*alcool absolu*. Pour colorer par l'iode et éviter la diffusion du glycogène, on se sert d'une solution sirupeuse de gomme additionnée d'un peu d'iode dissous dans l'iodure de potassium. L'ensemble de la coupe se colore en jaune clair, les parties infiltrées de glycogène en brun acajou.

Dans les reins des quatre autres diabétiques, examinés avec le même soin, la lésion d'Armanni-Ehrlich faisait complètement défaut.

Ainsi, à côté des lésions banales du rein que l'on peut rencontrer dans le diabète, il existe une altération toute spéciale de cet organe, spéciale par sa nature et par sa topographie. Comme *topographie*, cette altération porte exclusivement sur la zone limitante, où elle frappe des groupes de tubes larges et grêles de Henle et aussi, selon nous, quelques tubes collecteurs. Pour ce qui est de la *nature* de cette lésion, elle se présente sous deux aspects, selon les méthodes employées ; par les réactifs ordinaires, elle apparaît comme une métamorphose hyaline ou vitreuse des cellules de revêtement : c'est la lésion décrite par Armanni ; si l'on emploie la gomme iodée, les mêmes cellules se montrent infiltrées de glycogène : c'est l'altération signalée par Ehrlich. C'est pour cela que j'ai proposé de la désigner du nom de « lésion d'Armanni-Ehrlich ».

D'après Ehrlich, cette lésion serait constante dans le diabète sucré (elle ne lui a fait défaut qu'une fois sur 14 cas) : il est sans doute tombé sur une série particulièrement favorable. Mais si, comme l'établissent mes recherches, la lésion n'est pas constante dans le diabète, elle semble cependant se rencontrer exclusivement dans cette maladie. J'ai examiné, dans le but de la retrouver, des reins de toute provenance (fièvre typhoïde, éclampsie puerpérale, néphrites, rein cholérique, tuberculeux, etc.) sans rien trouver de semblable.

Pour ce qui est du mécanisme de cette infiltration glycogénique, Ehrlich pense qu'il s'agit d'une résorption du sucre contenu dans l'urine par les cellules de revêtement des tubes de Henle et d'une transformation de ce sucre en son anhydride, le glycogène. La localisation si précise de la lésion dans la zone limitante m'a donné à penser que le mécanisme est peut-être différent et que l'infiltration glycogène, au lieu de s'effectuer de l'urine vers les cellules épithéliales, se fait dans une autre direction, par osmose du sucre des vaisseaux vers ces mêmes épithéliums ; c'est en effet surtout sur les tubes situés dans le voisinage des gros capillaires de la zone limitante que la lésion est le plus accusée.

Toutes mes tentatives pour reproduire expérimentalement cette lésion sur des animaux rendus glycosuriques par la piqûre du bulbe ou par une alimentation très riche en sucre ont invariablement échoué.

— Le deuxième travail donne la relation de trois nouvelles autopsies de diabétiques, où le rein présentait, de la façon la plus nette, la lésion d'Armanni ; mais la recherche, sur les mêmes reins, de l'infiltration glycogène demeura sans résultat. « Il est très probable, en concluais-je, que l'infiltration glycogène du rein, qui a certainement existé à un moment donné (ainsi que le prouve la lésion d'Armanni, si nettement accusée dans ces trois cas) a disparu à un autre moment, pendant la vie

des malades, sous une influence difficile à déterminer. Cette disparition a sans doute eu lieu par un phénomène de diffusion du glycogène analogue à celui que nous pouvons provoquer, *post mortem*, en plaçant les coupes d'organes chargés de glycogène dans des liquides qui dissolvent cette substance (eau, alcool étendu, etc.). Mais la lésion d'Armanni continue à subsister, comme un témoignage stable, indélébile et à lui seul suffisamment caractéristique de l'infiltration glycogénique du rein dans le diabète. On doit donc s'attendre à trouver, *d'une façon plus constante*, sur les reins des diabétiques, la lésion d'Armanni que celle d'Ehrlich, quoique toutes deux aient la même signification et soient également caractéristiques. »

Pathologie hépatique.

12. — *Étude expérimentale sur la cirrhose alcoolique du foie.*

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1887, t. II, pp. 109-134, avec 2 planches et *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1887, p. 167.)

Les tentatives faites jusqu'ici pour provoquer l'alcoolisme chronique chez les animaux et produire ainsi des lésions viscérales comparables à celles que l'on observe dans ces conditions chez l'homme sont très peu nombreuses et n'ont guère donné de résultats. MM. Dujardin-Beaumetz et Audigé, à qui l'on doit les recherches les plus suivies dans cette voie, ont soumis pendant près de trois ans des porcs à l'ingestion de divers alcools mêlés aux aliments, sans parvenir à faire naître dans le foie des lésions bien appréciables.

Nos expériences ont été faites sur des lapins (au nombre de vingt-quatre), auxquels nous avons fait ingérer quotidiennement, à l'aide de la sonde œsophagienne, un mélange, à parties égales, d'alcool éthylique et amylique dilués dans trois volumes d'eau. La dose d'alcool absolu introduite de cette façon par jour et en une seule fois était habituellement de 15 grammes : dose excessive et qui, si on compare le poids du lapin à celui de l'homme, correspondrait à l'ingestion journalière chez ce dernier d'un demi-litre d'alcool absolu (dont la moitié serait de l'alcool amylique).

L'administration de l'alcool par la voie stomacale a été choisie par nous pour imiter autant que possible ce qui se passe pour l'alcoolisme de l'homme. Des essais que nous avions faits au début sur des chiens durent être rapidement abandonnés ; l'estomac de ces animaux, habituellement vide, est trop sensible à l'action de l'alcool et ils succombaient très vite à des gastrites ulcéreuses. L'estomac du lapin est plus tolérant, parce que l'alcool qu'on y introduit se mêle à la pulpe végétale

qui remplit constamment l'organe et n'est pas mis de la sorte en contact immédiat avec la muqueuse; condition précieuse dans des expériences où il s'agit d'écarter autant que possible les complications phlegmasiques suraiguës de l'estomac et de prolonger la vie des animaux.

Peu après l'introduction de l'alcool, les animaux tombaient dans un coma profond (résolution, insensibilité, abolition des réflexes); cet état persistait pendant quatre à cinq heures, et se dissipait petit à petit. En graduant les doses quotidiennes et en ayant soin de laisser reposer parfois les animaux, nous avons réussi à obtenir la survie d'un certain nombre de sujets. Un d'entre eux a subi l'intoxication alcoolique *pendant un an*, et quand il fut sacrifié au bout de ce temps, il était vigoureux en apparence. D'autres lapins sacrifiés ou morts à des périodes moins prolongées, ont permis de suivre pas à pas la filiation des lésions.

L'*estomac*, chez la plupart de ces animaux, présentait des lésions plus ou moins prononcées. Il est notablement épaissi; la muqueuse présente par place une coloration gris noirâtre, témoignant d'hémorrhagies capillaires anciennes : çà et là existe un piqueté hémorrhagique récent, en quelques endroits, surtout vers la grosse tubérosité, des érosions superficielles entourées d'une zone de congestion très intense. C'est absolument l'aspect de la gastrite chronique des buveurs. Les altérations histologiques, sur lesquelles nous n'insistons pas ici, étaient celles d'une gastrite catarrhale et scléreuse.

Le *foie* a été l'objet principal de nos investigations. Macroscopiquement il s'est montré peu altéré, même chez les animaux soumis à l'alcoolisme le plus prolongé; cependant, chez ces derniers, la consistance du foie est augmentée ; la surface et la coupe, lisses toutes deux, montrent une disposition acineuse plus accusée qu'à l'état normal ; à l'œil nu, mais surtout à la loupe, on voit que chaque acinus est limité par une ligne étroite gris rosé.

Mais c'est à l'examen microscopique que les lésions du foie sont surtout apparentes.

Ces lésions commencent à devenir appréciables vers le troisième ou le quatrième mois de l'intoxication. Elles débutent exactement dans les espaces porte périlobulaires, par une infiltration de cellules embryonnaires dans le tissu conjonctif entourant les vaisseaux porte et les canaux biliaires. Plus tard, cette infiltration de leucocytes s'insinue le long des fentes interlobulaires. Vers le septième mois de l'intoxication, le lobule hépatique est cerné, sur tout son pourtour, par des traînées de cellules embryonnaires. Même chez les animaux soumis à une intoxication d'une année de durée, la lésion, quoique plus prononcée, conserve encore le caractère surtout embryonnaire, et ne montre pas de tendance marquée à la transformation fibreuse.

En somme, la cirrhose naissante ainsi développée est nettement systématique : elle consiste en une prolifération nucléaire étendue à toute la gaine de Glisson, et

surtout accusée sur les canaux porte de moyen et de dernier calibres, les canaux de gros calibre étant relativement moins atteints. On peut définir cette hépatite interstitielle, dans la nomenclature consacrée depuis par les travaux de M. Charcot : une *cirrhose annulaire périlobulaire et monolobulaire*. Du reste, la plupart des anatomo-pathologistes qui ont eu l'occasion de surprendre chez l'homme la cirrhose alcoolique à ses débuts l'ont décrite comme étant monolobulaire.

On sait toutefois que, dans le schéma célèbre de M. Charcot, la cirrhose commune alcoolique est caractérisée comme étant *multilobulaire* ; mais le désaccord avec nos faits n'est qu'apparent ; si l'on examine à un très faible grossissement la coupe du foie de nos lapins, on voit de larges traînées embryonnaires qui suivent un certain nombre de canaux porte de moyen calibre et circonscrivent plusieurs lobules : c'est l'ébauche d'une cirrhose multilobulaire greffée sur la cirrhose monolobulaire.

Une autre particularité, constante dans nos expériences, c'est *l'intégrité parfaite du système veineux sus-hépatique* ; en cela encore, nos recherches confirment les descriptions de M. Charcot ainsi que celles de M. Hanot. Cette constatation était intéressante à établir, car l'on sait que M. Brieger et M. Sabourin ont publié chacun des cas de cirrhose alcoolique au début, dans lesquels les veines sus-hépatiques étaient atteintes. M. Sabourin notamment considère la lésion du système veineux sus-hépatique comme la lésion prépondérante de la cirrhose alcolique à son début. Nos faits expérimentaux ne permettent pas d'accepter cette opinion, et ils paraîtront sans doute décisifs à cet égard, puisqu'ils ont l'avantage précieux d'exclure les complications (cardiaques) qui peuvent altérer la pureté du processus chez l'homme.

Les rapports qu'affecte le tissu inflammatoire péri-acineux avec la substance glandulaire méritaient un examen attentif. D'une façon générale, la limite de séparation de la gaine de Glisson enflammée et des cellules hépatiques est nettement tranchée. Cependant, par places, l'acinus est entamé à sa périphérie par des traînées de leucocytes qui s'insinuent à une très faible profondeur le long des capillaires intertrabéculaires. Un certain nombre de cellules hépatiques marginales sont ainsi cernées par les leucocytes et isolées du lobule. Mais ces cellules ne paraissent pas participer d'une façon active au processus, et elles ne montrent pas les phases successives aboutissant à leur transformation embryonnaire. Nous n'avons pu sur les cellules marginales affleurées par le processus cirrhotique trouver de figures karyokinétiques. Quant aux autres cellules de l'îlot hépatique, elles sont absolument normales, sans infiltration graisseuse, ni pigmentaire.

Les *reins* ont été examinés chez tous nos animaux : ils n'ont pas présenté de lésions dignes d'être notées. Ces faits viennent à l'appui de l'opinion soutenue par M. Lancereaux notamment, d'après lequel l'alcoolisme ne jouerait qu'un rôle problématique dans la production des néphrites chroniques. Il est vrai que rien ne

prouve que des lésions rénales ne pourraient être produites, à leur tour, chez les animaux, à la suite d'une intoxication alcoolique plus prolongée.

Les faits qui précèdent démontrent donc, pour la première fois d'une façon expérimentale, que l'alcool longuement ingéré par l'estomac provoque des lésions du foie, lésions nettement systématisées dans la gaine de Glisson. Malgré la longue durée relative de nos expériences et la vigueur avec laquelle l'alcoolisation a été poussée, ces lésions n'ont pas dépassé la phase initiale, embryonnaire, de la cirrhose; mais ce sont précisément ces phases initiales du processus qui sont instructives, car ce sont elles qui nous renseignent le mieux sur la façon dont l'agent toxique impressionne l'organe; ce sont elles aussi qui, en pathologie humaine, se dérobent le plus souvent au contrôle anatomique, et se présentent bien rarement à l'état de pureté.

43. — *Ectopie rénale (rein en fer à cheval). Lithiase et abcès hépatiques. Oblitération et dilatation des voies biliaires*, en collaboration avec M. H. Liouville.

(*Archives gén. de médecine*, 1875, t. II, p. 599.)

Cas d'angiocholite suppurée intra-hépatique d'origine calculeuse, coïncidant avec un rein en fer à cheval.

Pathologie de l'appareil respiratoire.

44. — *Note sur un cas d'érysipèle des bronches et du poumon. (Pneumonie érysipélateuse.)*

(*Revue mensuelle de méd. et de chir.*, 1879, pp. 694-706, avec 1 figure.)

Cas d'un homme qui au décours d'un érysipèle de la face fut pris d'un érysipèle guttural et d'une pneumonie droite. A l'autopsie, la muqueuse de la trachée et de la bronche droite offrait une coloration rouge écarlate intense, se poursuivant dans toutes les divisions de cette bronche; la bronche gauche et ses ramifications avaient une teinte normale. Le poumon droit, dans toute sa hauteur, était en hépatisation grise avec de petits îlots rouges ou plutôt rosés; la surface de section était à peine granuleuse. A l'examen microscopique, réplétion des alvéoles par des leucocytes avec absence presque complète de fibrine. « On ne peut se défendre de rapprocher l'infiltration énorme des alvéoles pulmonaires observée dans ce cas avec ce qui se passe vers le derme dans l'érysipèle cutané. On sait en effet depuis les travaux de Vulpian, de Volkmann et Steudner et de J. Renaut que l'érysipèle cutané est surtout caractérisé par une issue abondante de leucocytes s'effectuant dans les mailles

du derme, au voisinage des vaisseaux et des lymphatiques. Cette irruption des leucocytes s'est effectuée ici dans les alvéoles pulmonaires par un mécanisme analogue et sans doute sous l'influence de la même cause, l'agent érysipélateux. Dans les deux déterminations, cutanée et pulmonaire, de l'érysipèle, même rapidité d'effusion des cellules blanches, même défaut de plasticité. Pour ces raisons, nous croyons pouvoir admettre le fait d'une pneumonie spéciale, d'une pneumonie érysipélateuse. » — Aujourd'hui, en présence d'un pareil cas, la question pourrait se juger d'une façon décisive par la constatation, à l'aide des procédés bactériologiques, du micrococcus de l'érysipèle dans l'exsudat pneumonique.

45. — *Note sur un cas d'hémiplégie survenue dans le cours d'une pneumonie.*

(*Revue mensuelle de méd. et de chir.*, 1877, pp. 749-750.)

M. Lépine, dans sa thèse inaugurale, a décrit, sous le nom d'hémiplégie pneumonique, des accidents hémiplégiques que l'on voit survenir chez les vieillards, au début ou dans le cours d'une pneumonie. A l'autopsie, on ne trouve ni hémorrhagie, ni ramollissement cérébral. Ces accidents doivent donc être considérés comme étant de nature réflexe, ou bien, et plus probablement, comme le résultat d'une ischémie circonscrite d'un hémisphère cérébral, favorisée par l'athérome des artères cérébrales d'une part et par l'affaiblissement de l'impulsion cardiaque de l'autre.

Dans l'observation qui fait l'objet de cette note, il s'agit d'une pneumonie lobaire chez un vieillard de 76 ans, avec hémiplégie flasque du côté gauche survenue deux jours avant la mort. A l'autopsie, on trouva un foyer de ramollissement très circonscrit, de la grosseur d'un pois, siégeant dans la partie moyenne et interne du noyau lenticulaire droit. A un examen superficiel, ce foyer aurait pu passer inaperçu et l'hémiplégie être classée, à tort, dans la catégorie des cas étudiés par M. Lépine.

46. — *Observation d'hémiplégie survenue dans le cours d'une thoracenthèse.*

(In Thèse de M. Bertin du Château : *Contribution à l'étude des paralysies réflexes et des accidents convulsifs à la thoracenthèse*, Paris, 1878.)

Observation d'un homme de 66 ans atteint de cancer pleuro-pulmonaire, avec épanchement séreux dans la plèvre droite. Au cours d'une deuxième ponction aspiratrice, alors que 200 grammes de liquide clair venaient d'être extraits, le malade est pris d'accidents convulsifs et tombe dans le coma; les phénomènes comateux se dissipèrent dans la journée, laissant à leur suite une hémiplégie gauche flasque, sans participation de la face. Cette hémiplégie persista jusqu'à la mort, qui eut lieu cinq jours après le début des accidents. L'autopsie ne révéla

aucune lésion cérébrale ou médullaire pouvant rendre compte de l'hémiplégie; celle-ci ne peut donc guère être considérée que comme étant de nature réflexe. — C'est le premier exemple d'un accident de cette nature survenu au moment même de la thoracenthèse et dans un cas d'épanchement séreux; la plupart des faits analogues publiés antérieurement sont relatifs à des pleurésies purulentes et se sont produits pendant le lavage de la plèvre.

Pathologie du système nerveux.

47. — *Cas d'hémorrhagie méningée.*

(*France médicale*, 1879, p. 431.)

Cas d'hémorrhagie sus-arachnoïdienne primitive sans pachyméningite antérieure, ayant déterminé la mort au bout de huit à dix jours. On trouva sous la dure-mère, dans la région occipitale et pariétale droite, du sang liquide et sur la face interne de la dure-mère, un coagulum lamelliforme, extrêmement ténu, ressemblant à une toile d'araignée, adhérent légèrement à la dure-mère. Ce caillot étalé était formé d'un fin réticulum fibrineux, emprisonnant des globules rouges et des leucocytes, sans trace de vaisseaux de nouvelle formation. Si la vie s'était prolongée, il est probable que l'organisation du caillot, avec production de néo-vaisseaux, se serait effectuée, grâce à la prolifération des globules blancs d'une part et des cellules endothéliales de la dure-mère, de l'autre; en d'autres termes, l'hématome aurait déterminé consécutivement une pachyméningite hémorrhagique. Les recherches expérimentales de Vulpian, celles de M. Laborde ainsi que des faits anatomo-pathologiques recueillis par Huguenin dans des autopsies d'alcooliques et d'aliénés, militent en faveur de cette manière de voir.

48. — *Compression de la moelle épinière par pénétration dans le canal vertébral d'un kyste hydatique des muscles du dos*, en collaboration avec M. H. Liouville.

(*Archives gén. de médecine*, 1875, t. I, pp. 340-347, et *Bulletin de la Soc. anat.*, 1875, p. 93.)

49. — *Sur un cas de paralysie spontanée du plexus brachial et sur quelques localisations rares de paralysie de ce plexus.*

(*Gazette hebdomadaire*, [illegible], p. 244. Voyez aussi la Thèse de M. Sarrade : *Sur certaines formes rares de paralysies du plexus brachial*, Paris, 1880.)

Il s'agit d'un cas de paralysie spontanée (non traumatique) de toutes les branches

du plexus brachial, sauf le médian, portant sur les filets sensitifs et moteurs, survenue sans motifs appréciables chez un homme de 38 ans; guérison totale au bout de 7 semaines. A ce propos, il est fait mention, pour la première fois, en France, des paralysies *radiculaires* du plexus brachial, d'après M. Erb. Peut-être s'agissait-il, dans ce cas, d'une monoplégie hystérique.

50. — *Des ecchymoses tabétiques à la suite des crises de douleurs fulgurantes.*

(*Archives de neurologie*, 1881, t. I, pp. [illegible].)

J'ai décrit et désigné du nom d'*ecchymoses tabétiques* des ecchymoses qui apparaissent chez un certain nombre d'ataxiques, sur la peau des membres, à la suite des grandes crises de douleurs fulgurantes. L'apparition de ces taches coïncide toujours avec la fin des crises douloureuses; la forme des taches est irrégulièrement circulaire; leurs dimensions varient depuis celle d'une lentille jusqu'à celle d'une pièce de deux ou même de cinq francs; leur nombre est variable aussi; la coloration est d'abord rouge, puis verdâtre, brun jaunâtre et s'atténue graduellement pour disparaître au bout de quatre à six jours.

L'étendue et l'intensité de la coloration des *ecchymoses tabétiques* sont généralement proportionnelles à la durée et à la violence des crises douloureuses qui leur donnent naissance: elles n'apparaissent que quand les douleurs affectent le type d'accès violents et de longue durée. Presque toujours elles occupent le segment de membre qui est le siège principal des douleurs, sans que leur distribution offre aucun rapport avec le trajet des nerfs cutanés; les ecchymoses siègent d'un seul côté quand les douleurs sont surtout unilatérales, des deux côtés quand elles occupent les deux membres. L'époque de la maladie à laquelle on voit apparaître les taches ecchymotiques et le temps pendant lequel on les observe n'offrent rien de fixe. Elles peuvent se montrer tant que durent les grandes crises douloureuses des membres. Jamais je n'ai pu constater la présence de ces taches sur le tronc à la suite des douleurs en ceinture.

Ces ecchymoses sont à rapprocher des éruptions lichénoïdes, papuleuses, ortiées, parfois même pustuleuses que Vulpian ainsi que M. Charcot ont vu apparaître sur la peau vers la fin des crises de douleurs fulgurantes. Il est manifeste que ces taches ecchymotiques sont dues à des troubles vaso-moteurs relevant de la lésion des cordons postérieurs et de la sclérose des racines postérieures de la moelle, comme les douleurs fulgurantes elles-mêmes qu'elles accompagnent. Il est probable qu'il s'agit là de congestions locales, de nature vaso-dilatatrice, active, ou de nature vaso-paralytique, résultant du retentissement, par voie réflexe, de l'irritation des

faisceaux radiculaires postérieurs sur les nerfs vaso-moteurs qui émergent de la moelle par les racines antérieures correspondantes ou voisines.

On peut rapprocher les taches ecchymotiques cutanées de certaines hémorrhagies des muqueuses, liées aux crises douloureuses viscéralgiques dans le cours de l'ataxie; tels sont notamment les vomissements de sang signalés par M. Charcot d'abord et par d'autres observateurs à la suite des crises gastralgiques.

51. — *Faits relatifs à l'étude des réflexes tendineux dans la chorée, l'hystérie, la variole, la fièvre typhoïde.*

(In Thèse de M. Petit-Clerc : *Des réflexes tendineux*, Paris, 1880.)

52. — *Cas rare de névrose vaso-motrice de l'extrémité inférieure.*

(*Société médicale des hôpitaux*, 26 mars 1883, et Thèse de M. Lannois : *Paralysie vaso-motrice des extrémités ou érythromélalgie*, Paris, 1880.)

Observation d'un homme chez lequel le pied gauche devenait le siège d'une turgescence très prononcée, avec rougeur intense de la peau, élévation locale de la température et douleurs vives; ces phénomènes étaient surtout accusés dans la position verticale et la marche. Ce fait vient s'ajouter à ceux du même genre publiés par Duchenne (de Boulogne) et Sigerson, Vulpian et surtout par M. Weir Mitchell, qui les a étudiés sous le nom d'Erythromélalgie. Il s'agit là sans doute de troubles vaso-moteurs comparables à ceux qui caractérisent l'asphyxie locale des extrémités telle qu'elle a été écrite par Maurice Raynaud; toutefois ces troubles traduisent non pas un état d'excitation, mais une paralysie des vaso-moteurs des membres.

53. — *Faits pour servir à l'étude des rapports du traumatisme et du tabes.*

(*Archives de physiol. norm. et pathol.*, 1886, t. II p. 392.)

Relation de trois observations dans lesquelles un traumatisme (fracture, arthrite traumatique du coude) a été suivi ultérieurement d'ataxie locomotrice. Les douleurs fulgurantes, dans ces trois cas, ont débuté dans le membre atteint de traumatisme, et n'ont gagné que plus tard le membre du côté opposé. Dans le cas où il y a eu arthrite du coude, le tabes a débuté par le membre supérieur correspondant, les membres inférieurs n'étant atteints que bien plus tard, ce qui est tout à fait exceptionnel. Ces faits viennent à l'appui de la doctrine soutenue surtout par M. Verneuil sur l'influence exercée par le traumatisme sur la détermination et la marche de certaines maladies nerveuses, vues qui ont été développées, en ce qui concerne le

tabes, dans la monographie de M. L.-H. Petit « De l'ataxie dans ses rapports avec le traumatisme. » *Revue de médecine et de chirurgie*, 1879, p. 209.) — Les faits dont il est ici question n'établissent pas, dans ma pensée, un rapport de cause à effet entre le traumatisme et le tabes subséquent; mais le traumatisme a pu agir en hâtant l'éclosion de la maladie; il a certainement exercé une influence sur la localisation des premières manifestations tabétiques, les douleurs fulgurantes, qui, dans ces trois cas, ont débuté dans le membre traumatisé.

Pathologie du Sang et du Chyle

54. — *Note sur la spectroscopie des tissus vivants*, en collaboration avec M. Albert Robin.

(*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1884, pp. 697 et 701.)

Vierordt et Filehne ont proposé de mesurer à l'aide du spectroscope le temps nécessaire à la réduction de la quantité d'oxyhémoglobine contenue dans un doigt, dont on a préalablement interrompu la circulation à l'aide d'une ligature. Ces auteurs ont conclu à la possibilité de mesurer par ce procédé l'intensité des oxydations organiques. M. Hénocque reprit et perfectionna les procédés de Vierordt, puis voulut étendre encore la portée des résultats ainsi obtenus. Dès 1880, nous avions institué des expériences, qui furent publiées à l'occasion de la note de M. Hénocque et d'où il résultait que :

1° l'erreur personnelle et le défaut de concordance entre les observateurs;

2° la difficulté d'apprécier le moment de la disparition de la bande de l'oxyhémoglobine;

3° l'étendue des variations physiologiques;

4° la variabilité du temps de la réduction dans les différents doigts de la main;

5° la discordance d'examens successifs faits sur un même doigt;

6° la dissemblance des chiffres obtenus pour des états physiologiques semblables, constituent autant d'objections fondamentales à la méthode nouvelle d'exploration proposée par Vierordt.

55. — *Sur un cas d'ascite chyleuse. — Démonstration de la réalité de cette variété d'ascite.*

(*Archives de physiol. norm. et path.*, 1886, t. I, pp. 367-392, avec 1 planche.)

Sous le nom d'*hydropisies*, d'*ascites chyleuses*, d'*épanchements chyleux*, on a décrit l'existence dans les cavités séreuses d'un épanchement lactescent, renfermant

des particules graisseuses extrêmement fines, offrant en un mot tous les caractères morphologiques et chimiques du chyle. On pensait qu'il s'agissait dans ce cas d'un véritable épanchement de chyle, ou de lymphe fortement mêlée de chyle, dans la cavité péritonéale ou pleurale. M. Debove, ses élèves, Mme Perée et M. Veil, et plus récemment M. Letulle ont nié la nature chyleuse de ces épanchements; ils n'auraient de chyleux que l'apparence, et cette apparence serait due simplement à la régression granulo-graisseuse d'un épanchement inflammatoire, péritonitique ou pleurétique.

L'observation qui fait l'objet de ce travail est relative à un homme de 61 ans, présentant une ascite considérable et tous les signes d'une affection carcinomateuse du péritoine. Le liquide extrait par deux ponctions successives offrait tous les caractères d'un épanchement chyleux type (aspect lactescent, émulsion graisseuse extrêmement fine, très peu de leucocytes).

Déjà du vivant du malade, j'ai pu établir, d'une façon presque démonstrative, la nature réellement chyleuse de l'épanchement. Dans le liquide de la première ponction, l'analyse chimique, pratiquée à ma demande par M. Guinochet, pharmacien en chef de l'hôpital Tenon, révéla une proportion de graisse de 4^{gr},37 par litre; dans le liquide de la deuxième ponction, faite deux jours après, 3^{gr},86 de graisse par litre. Aussitôt après cette deuxième ponction, le malade fut soumis systématiquement à un régime spécial : il ne prit que du lait additionné de beurre. La physiologie nous enseigne que les matières grasses s'absorbent surtout par les chylifères. Si donc (tel est le raisonnement qui m'a guidé) l'épanchement est réellement du chyle, la proportion de graisse que l'analyse chimique accusera dans le liquide d'une nouvelle ponction, faite quelques jours après que le malade aura été soumis à ce régime spécial, devra être plus considérable qu'auparavant.

L'événement a pleinement justifié ces prévisions. Quatre jours après que ce régime gras a été institué, une nouvelle ponction de trois litres est pratiquée. Le liquide renferme 9^{gr},48 de graisse par litre, c'est-à-dire *trois fois plus de graisse* que le liquide retiré par la ponction précédente. M. Guinochet a même pu reconnaître de la *butyrine* dans cette graisse : c'est là une preuve que le beurre ingéré passait directement dans le liquide ascitique.

L'autopsie fournit la démonstration certaine de la nature chyleuse de l'épanchement; elle révéla l'existence d'un cancer du pylore avec carcinose secondaire du péritoine, du foie et des ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux. Les ganglions dégénérés étranglaient et rendaient imperméables les chylifères, qui se dessinaient sous forme de filets blanchâtres le long du mésentère; les villosités intestinales étaient blanches et remplies de graisse, comme chez un animal ouvert en pleine digestion de matières grasses; sous la séreuse recouvrant l'intestin grêle

régnaient des flaques blanchâtres, de véritables suffusions chyleuses sous-péritonéales; enfin, le long du mésentère, à deux endroits, existaient des ouvertures donnant issue à du chyle, des fistulettes chyleuses. On avait donc sous les yeux une véritable *injection naturelle* de l'appareil chylifère chez ce sujet, témoignant de la façon la plus nette de la stase et de l'extravasation chyleuses, engendrées par l'imperméabilité des ganglions mésentériques.

Ainsi, par un ensemble de preuves à la fois expérimentales et anatomiques, se trouve établie, pour la première fois d'une manière indiscutable, la réalité de l'ascite chyleuse.

Physiologie normale et pathologique de la Sueur. — Salive.

56. — *Contribution à la physiologie des sueurs locales; action et antagonisme locaux des injections hypodermiques de pilocarpine et d'atropine.*

(*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 7 juillet 1879.)

57. — *Des modifications dans la sudation de la face provoquée à l'aide de la pilocarpine, comme un nouveau signe pouvant servir au diagnostic différentiel des diverses formes de paralysie faciale.*

(*Mémoires de la Société de biologie*, 1879, pp. 83-97.)

Voir aussi : *Revue des récents travaux sur la physiologie de l'appareil sudoral.*

(*Revue des sciences médicales*, t. XVII, 1880, pp. [illegible].)

Et l'article Sueur du *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*. — Consulter en outre : E. Bloch, *Contribution à l'étude de la physiologie normale et pathologique de la sueur.*

Jusque dans ces derniers temps, on envisageait la sécrétion sudorale comme étant un simple phénomène de filtration, où le système nerveux n'interviendrait que d'une façon indirecte, en modifiant la circulation cutanée. Les recherches physiologiques, dues surtout à Luchsinger et à Vulpian, ont montré que le système nerveux agit sur l'appareil sudoral d'une manière directe, centrifuge, par l'intermédiaire de fibres excito-secrétoires, comme la corde du tympan sur la glande sous-maxillaire. Les propriétés si nettement diaphorétiques du jaborandi et de son alcaloïde, la pilocarpine, et l'action d'arrêt exercée sur la sueur par l'atropine ont puissamment aidé à ces recherches. Les expériences suivantes sont une contribution à cette étude nouvelle et si intéressante de la fonction sudorale.

I. Action sudorale locale de la pilocarpine. — Si l'on pratique, chez l'homme, une injection hypodermique d'un ou deux centigrammes de nitrate de pilocarpine, on observe les phénomènes suivants. Au bout de deux à cinq minutes, la peau recouvrant l'ampoule formée par le liquide injecté rougit, puis se couvre de gouttelettes très fines de sueur.

Cette *sueur locale* se produit deux à trois minutes avant la salivation, cinq à huit minutes avant la sueur générale. Cet effet local est d'autant plus rapide et plus accusé que la peau où a lieu l'injection est plus riche en glandes sudoripares (devant du sternum, front, pli du coude).

En réduisant la dose, tout se borne à une action sudorifique locale : en injectant une à deux gouttes d'eau tenant en solution un à quatre milligrammes de nitrate de pilocarpine, on provoque une sueur purement locale, *sans le moindre phénomène général*. On peut ainsi, à volonté, *faire suer telle ou telle région du corps*.

II. Arret local de la sueur par l'atropine. — A l'aide d'injections sous-cutanées d'atropine, on peut réaliser l'expérience inverse. Si, chez un sujet en pleine sueur sous l'influence de la pilocarpine, on injecte de très faibles doses de sulfate d'atropine, la sueur ne tarde pas à se supprimer au lieu de l'injection, le reste du corps continuant à suer. On peut ainsi, à volonté, réserver des places sèches sur la peau humide. Cet *arrêt local* de la sueur s'obtient à l'aide de doses infiniment petites d'atropine (un millième de milligramme chez l'homme !). Pour m'assurer que l'arrêt de la sueur est bien l'effet de l'atropine et non celui du simple fait de l'injection d'un liquide, j'ai, à diverses reprises, simultanément injecté un volume équivalent d'eau pure : l'effet d'arrêt de la sueur a toujours fait défaut.

III. Action du froid sur l'appareil sudoral. — J'ai institué quelques expériences qui mettent cette action bien en lumière. A l'aide du pulvérisateur de Richardson, on provoque la réfrigération intense d'une portion de peau recouvrant le sternum et on pratique à cet endroit une injection sous-cutanée de deux centigrammes de nitrate de pilocarpine. Au bout de quelques minutes, on voit la sueur générale s'établir sans avoir été précédée de sueur locale. Le froid a donc paralysé les extrémités terminales des nerfs excito-sudoraux ou les éléments sécréteurs de la glande elle-même : il a agi d'une façon comparable à l'atropine.

IV. Théorie de l'antagonisme de la pilocarpine et de l'atropine. — Les expériences de Luchsinger ont montré que, chez le chat, une injection de un à trois milligrammes de sulfate d'atropine arrête la sueur provoquée par l'injection d'un centigramme de pilocarpine, mais que, si l'on injecte ensuite sous la peau de la pulpe d'une des pattes un nouveau centigramme de pilocarpine, la sueur reparaît sur cette patte, mais nulle part ailleurs.

« Une certaine quantité d'atropine, dit Luchsinger, peut donc annuler l'action d'une

certaine quantité de pilocarpine; mais, d'autre part, cette action paralysante de l'atropine peut être à son tour surmontée par une nouvelle dose de pilocarpine. » Le physiologiste allemand en conclut à un antagonisme véritable des deux poisons, dont les effets se neutraliseraient proportionnellement et dépendraient du rapport numérique des molécules qui entrent en conflit. Il s'agirait là de ce que Rossbach a appelé l'*antagonisme vrai ou réciproque*.

Les expériences que j'ai faites ne permettent pas de souscrire à cette conclusion de Luchsinger. Elles montrent que l'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine n'est réciproque que *tant que la dose d'atropine engagée est très faible;* si on l'augmente suffisamment, toute action, même locale, de la pilocarpine, devient impossible. Ainsi, chez un homme vigoureux, j'ai pu injecter, à la jambe, graduellement, six milligrammes de sulfate d'atropine (un milligramme toutes les dix minutes). J'ai injecté ensuite en une seule fois, sur le devant du sternum, la dose énorme de quatre centigrammes de nitrate de pilocarpine: il n'y eut non seulement pas de sueur générale, *mais aucune sueur locale*. Chez l'homme, l'injection de six milligrammes d'atropine rend donc impossible tout effet sudorifique, tant général que local, de la pilocarpine. Chez le chat, j'ai pu m'assurer du même fait. Il faut donc rejeter l'antagonisme réciproque de la pilocarpine et de l'atropine; pour ces deux substances se justifie donc la loi générale formulée par Rossbach, qui nie la possibilité, pour n'importe quel agent toxique, d'un véritable antagonisme réciproque.

V. Applications a la pathologie. — Ces notions nouvelles sur l'influence exercée par le système nerveux sur la fonction sudorale m'ont amené à étudier, d'une façon méthodique, les modifications de cette fonction dans quelques maladies du système nerveux, central ou périphérique. J'ai pensé que la séméiologie puiserait quelque enseignement utile dans cette voie, et que, dans beaucoup d'affections, il y aurait intérêt à *interroger* la fonction des glandes sudoripares, intérêt analogue, toute proportion gardée, à celui qui s'attache à l'exploration méthodique des muscles ou des nerfs à l'aide des agents électriques.

Mes recherches ont porté sur les modifications éprouvées par la fonction sudorale de la peau de la face dans les différentes espèces de paralysie faciale. Le procédé employé était le suivant : on injectait au malade une dose de nitrate de pilocarpine (un à deux centigrammes) suffisante pour amener une sudation générale ; cette injection était pratiquée dans une région *neutre*, c'est-à-dire autant que possible sur la ligne médiane et à égale distance des deux districts cutanés, l'un sain, l'autre malade (nous avions toujours soin de faire l'injection au niveau de l'appendice xyphoïde). Cela fait, on comparait avec soin la façon dont la sueur se comportait sur la région cutanée malade et sur la région homologue saine. Les résultats suivants furent ainsi obtenus dans la paralysie faciale.

Dans les paralysies faciales d'origine centrale (avec conservation de la contractilité faradique et galvanique des nerfs et des muscles) et dans les paralysies faciales périphériques de la forme légère (E. Bloch), la sudation, provoquée par la pilocarpine, est la même du côté malade que du côté sain.

Dans les paralysies périphériques de la forme grave, avec abolition de la contractilité faradique des muscles, exaltation de la contractilité galvanique ou disparition des deux contractilités, la sudation du côté paralysé est presque toujours retardée comparativement à celle du côté sain. Ce retard est en moyenne d'une à deux minutes.

Il y a donc une sorte de parallèle à établir entre les modifications éprouvées par les terminaisons nerveuses et par les muscles dans les paralysies périphériques (réaction de dégénérescence d'Erb) et celles que subissent dans les mêmes circonstances les filets terminaux sécréto-sudoraux. Cette analogie n'existe toutefois que dans une certaine mesure et la réaction de dégénérescence est loin d'être aussi nette et aussi sûre pour les glandes sudoripares que pour les muscles et les nerfs. Entre autres raisons, il suffit de rappeler que les muscles de la face sont innervés exclusivement par le nerf facial, tandis que ce nerf ne contient qu'une partie des nerfs sudoraux de la face, la plus grande partie empruntant sans doute la voie du trijumeau (Vulpian et Raymond). — M. Bouveret, dans sa thèse d'agrégation (*Des sueurs morbides*), Paris, 1880, et M. le Dr Bloch rapportent des recherches intéressantes sur les modifications de la sécrétion sudorale provoquée par la pilocarpine, dans d'autres maladies du système nerveux; les résultats ainsi obtenus confirment les données précédentes.

58. — *Sur une modification de la salive chez les albuminuriques.* (Voir la note de Vulpian, intitulée : « Augmentation des matières albuminoïdes dans la salive des albuminuriques, » *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1879, t. LXXVIII, p. 1165.)

Vulpian avait observé que chez un malade atteint d'affection de Bright et soumis à des injections de chlorhydrate de pilocarpine, la salive recueillie renfermait une quantité notablement plus considérable de matières précipitables par l'acide azotique et par la chaleur que dans la salive de sujets sains chez lesquels on provoquait la salivation à l'aide de la pilocarpine. A l'exemple de ce maître, j'ai répété cette recherche chez deux malades albuminuriques; l'analyse de la salive, faite par M. Degraeve, pharmacien en chef de l'hôpital Tenon, permit de constater dans la salive sécrétée sous l'influence de la pilocarpine, chez l'un de

ces malades une proportion d'albumine triple, chez l'autre une proportion presque quadruple de la quantité d'albumine trouvée dans la salive d'un homme sain soumis à l'action d'une même dose de sel de pilocarpine. — C'est une donnée qui peut être invoquée à l'appui de la théorie de l'origine dyscrasique de certaines albuminuries.

SECTION III

TRAVAUX DIDACTIQUES ET DE CRITIQUE
PUBLICATIONS DIVERSES

59. — *De la Rupture du périnée, chez la femme, et de son traitement.* (Thèse d'Agrégation, *la Chirurgie et Accouchements*, Faculté de médecine de Strasbourg, 1869.)

60. — *Des Contractures.* (Thèse d'Agrégation de médecine, Paris, 1875.)

61. — *Des Ictères chroniques.* (Thèse d'Agrégation de médecine, Paris, 1878.)

62. — *Des récents travaux sur les gaz du sang.* Revue critique. (*Arch. gén. de médecine*, 1873, t. I, pp. 486-513.)

63. — *Duchenne (de Boulogne), sa vie, son œuvre*, en collaboration avec le professeur Lasègue. (*Archives gén. de médecine*, 1875, t. II, pp. 687-715.)

64. — *Le professeur Chauffard, sa doctrine, ses écrits.* (*Archives gén. de médecine*, 1879, 7e série, t. III, pp. 576-583.)

65. — *Nouveau Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*, publié sous la direction du professeur Jaccoud. Un certain nombre d'articles de pathologie générale, d'anatomie pathologique et de médecine. Tels sont les articles :

Embolie (en collaboration avec le professeur Hirtz), Hydropisie, Lait, Muscles (anatomie pathologique et pathologie générale), Opium (en collaboration avec M. Hirtz), Gangrène du poumon, Sueur, Syncope.

66. — *Traité de diagnostic médical*, par Racle, 3e édition, avec des additions, en collaboration avec M. le Dr Fernet. Paris, 1876.

67. — *Pathologie cellulaire de Virchow*, traduction française, revue sur la 3e édition allemande, avec une introduction. Paris, 1873.

68. — *De la génération spontanée* (Histoire et critique).

(*Archives de méd. expérim.*, 1889, pp. 129-160 et pp. [illegible].)

69. — *De la stérilisation et de la désinfection par la chaleur.*

(*Archives de méd. expérim.*, 1890, pp. [illegible].)

70. — *La tuberculose et son bacille*, 1 vol. in-8°, d'environ 600 pages, avec figures coloriées. Pour paraître à la fin de cette année.

Ce livre est consacré à la tuberculose envisagée comme maladie infectieuse, virulente et parasitaire. Même ainsi limité, le programme est encore bien vaste. Exposer les phases successives par lesquelles a passé l'étude scientifique de cette maladie, depuis ses origines glorieuses avec Laennec jusqu'aux grandes découvertes de Villemin et de Koch, c'est tenter en quelque sorte l'histoire des variations de la médecine elle-même. Considérée d'abord comme la maladie diathésique et constitutionnelle par excellence, élaborée spontanément par l'organisme sous l'influence des causes les plus diverses, la tuberculose s'est finalement révélée comme un type de maladie d'origine extrinsèque et de nature micro-parasitaire. Montrer au prix de quelles luttes et de quels efforts cette notion fondamentale a été acquise, tel est l'objet principalement poursuivi dans cet ouvrage.

L'étude de la tuberculose expérimentale, celle du bacille de Koch, de sa morphologie, de ses caractères biologiques, de ses deux variétés humaine et aviaire; l'histogénèse du tubercule, les diverses modes de contagion, l'hérédité de la maladie, le traitement par la tuberculine; la tuberculose dans la série animale (pommelière, tuberculose du cheval, du singe, des oiseaux, etc.), forment la matière de chapitres spéciaux et complets. Les recherches originales de l'auteur, résumées plus haut, occuperont dans ces chapitres, la place qui leur revient. Des figures originales faites d'après nature, accompagnent le texte!

Je me suis attaché non seulement à exposer avec détail l'état actuel de chacun des sujets traités dans ce livre et la part qui revient à mes recherches propres, mais à en montrer, à l'aide des documents originaux et précis, le développement successif. J'ai tenu, en historien respectueux du labeur de mes prédécesseurs, à faire passer sous les yeux du lecteur la longue suite de recherches anatomiques, expérimentales et bactériologiques qui a conduit aux grands résultats obtenus. Dans la marche rapide qui entraîne actuellement les recherches de la médecine, on est volontiers enclin à perdre de vue les efforts qui ont préparé et permis les progrès actuels. Il y a justice à ne pas les laisser dans l'ombre et à rappeler ce qu'on est trop pressé d'oublier. En procédant ainsi, on n'obéit pas seulement à un sentiment de justice, mais on agit dans l'intérêt de la saine appréciation des choses. La notion claire et intelligente d'une question ne peut être obtenue que quand on l'étudie dans son entier et dans son *évolution*. S'appliquer à être complet est donc à la fois un acte d'équité et un devoir de méthode et de discipline scientifique; comme on l'a dit justement, « l'histoire de la science, c'est la science elle-même ».

71. — M. Straus fait partie, avec MM. Grancher, Lépine et Joffroy, de la rédaction des *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, publiées sous la direction de M. Charcot. Ces *Archives*, arrivées à leur cinquième année de publication, sont devenues un des organes les plus importants de la médecine scientifique dans notre pays.

SECTION IV

TRAVAUX

FAITS DANS LE LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DIRIGÉ DEPUIS 1888 PAR M. STRAUS

SANCHEZ-TOLEDO. — Recherches expérimentales sur la transmission de la tuberculose de la mère au fœtus. (*Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol.*, 1889, p. 503.)

WURTZ (R.) et FOUREUR. — Note sur un procédé facile de culture des micro-organismes anaérobies. (*Ibid.*, 1889, p. 523.)

MASSOL (L.). — Sur la résistance des spores du bacillus anthracis à la chaleur. (*Ibid.*, 1889, p. 458.)

GASSER. — Culture du bacille typhique sur milieux nutritifs colorés. (*Ibid.*, 1890, p. 750.)

LODGE (S). — La maladie des trieurs de laine (charbon broncho-pulmonaire). (*Ibid.*, 1890, p. 759.)

MOSNY. — Note sur un cas de broncho-pneumonie érysipélateuse sans érysipèle externe. (*Ibid.*, 1890, p. 272.)

SANCHEZ-TOLEDO et VEILLON. — Recherches microbiologiques et expérimentales sur le tétanos. (*Ibid.*, 1890, p. 709.)

WURTZ (R.) et BOURGES. — Recherches bactériologiques sur l'origine pseudo-diphtérique de la scarlatine. (*Ibid.*, 1890, p. 341.)

KROGIUS (de Helsingfors). — Bacille pathogène trouvé dans les urines pathologiques. (*C. R. de la Soc. de biol.*, 1890, p. 65.)

MÉNNIN et VEILLON. — Pleurésie purulente probablement de nature grippale chez un chien. (*Ibid.*, p. 180.)

SANCHEZ-TOLEDO et VEILLON. — Bacille du tétanos dans les excréments du cheval et du bœuf à l'état sain. (*C. R. de la Soc. de biol.*, 1890, p. 321.)

WURTZ (R.). — De l'action bactéricide du blanc d'œuf. (*Ibid*, 1890, p. 20.)

MOSNY (E.). — Étude sur la broncho-pneumonie. (*Anatomie pathologique, bactériologie, prophylaxie.* Thèse, Paris, 1891.)

COEN (de Livourne). — Recherches expérimentales sur l'action du cantharidate de potasse sur les processus inflammatoires. (*Arch. de méd. expérim.*, 1891, p. 386.)

WURTZ (R.) et LEUDET (R.). — Recherches sur l'action pathogène du bacille lactique. (*Ibid.*, 1891, p. 485.)

DAREMBERG. — De l'action destructive du sérum du sang sur les globules rouges. (*Ibid.*, 1891, p. 720 et *C. R. de la Soc. de biol.*, 1891, p. 709.)

WURTZ (R.) et HERMAN (de Liège). — De la présence fréquente du *bactérium coli commune* dans les cadavres. (*Ibid.*, 1891, p. 734.)

CAMARA-PESTANA (de Lisbonne). — Diffusion du poison du tétanos dans l'organisme. (*C. R. de la Soc. de biol.*, 1891, p. 511.)

HERNANDEZ (de Caracas). — Vaccinations chimiques. (*Ibid.*, p. 536.)

LANDO-LANDI (de Pise). — Substances toxiques produites par la bactérie charbonneuse. (*Ibid.*, p. 632.)

ROQUE DA SILVEIRA (de Lisbonne). — Diagnostic rapide de la morve par inoculation intra-péritonéale chez le cobaye mâle. (*Ibid.*, p. 472.)

SANCHEZ-TOLEDO. — Virulence du microbe du tétanos débarrassé de ses toxines. (*Ibid.*, p. 487.)

WURTZ (R.). — Caractères différentiels entre le bacille d'Eberth et le *bacterium coli commune*. (*Ibid.*, p. 828.)

PICQUÉ et VEILLON. — Note sur un cas d'arthrite purulente consécutive à une pneumonie avec présence du pneumocoque dans le pus. (*Arch. de méd. expérim.*, 1891, p. 68.)

ARKHAROW (de Kazan). — Recherches sur la guérison de l'infection pneumonique chez les lapins au moyen du sérum des lapins vaccinés. (*Ibid.*, 1892, p. 836.)

AUTOKRATOW (de Kiew). — Recherches expérimentales sur le mode de production des contractures dans le tétanos. (*Ibid.*, 1892, p. 700.)

DOMEC. — Contribution à l'étude de la morphologie de l'actinomyces. (*Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 104.)

GAMALEIA. — Recherches expérimentales sur les poisons du choléra. (*Ibid.*, 1892, p. 173.)

GUINOCHET. — Appareil pour évaporer dans le vide à températures variables et fixes. (*Ibid.*, 1892, p. 416.)

GUINOCHET. — Contribution à l'étude de la toxine du bacille de la diphtérie. (*Ibid.*, 1892, p. 487.)

GUYON (A. F.) — Influence de la dessiccation sur le bacille du choléra. (*Ibid.*, 1892, p. 92.)

KOSTENITSCH et WOLKOW (de Saint-Pétersbourg). — Recherches sur le développement du tubercule expérimental. (*Ibid.*, 1892, p. 741.)

MARTHA. — Note sur deux cas d'otite moyenne purulente contenant le bacille pyocyanique, à l'état de pureté. (*Ibid.*, 1892, p. 130.)

MOIZARD et BOURGES. — Un cas d'ostéite déformante (maladie osseuse de Paget). (*Ibid.*, 1892, p. 479.)

MOSNY. — Recherches expérimentales sur la vaccination contre l'infection pneumonique et sur sa guérison. (*Ibid.*, 1892, p. 195.)

WOLKOW. — Recherches expérimentales sur la toxicité du vibrion avicide. (*Ibid.*, 1892, p. 660.)

WURTZ (R.). — Note sur deux caractères différentiels entre le bacille d'Eberth et le *bacterium coli commune*. (*Ibid.*, 1892, p. 85.)

JULLIEN (L.). — Recherches expérimentales sur le chancre mou. (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1892, p. 473.)

DOLERIS et BOURGES. — Recherches sur l'association du stretocoque pyogène et du *proteus vulgaris*. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1892, p. 877.)

WURTZ (R.). De l'issue des bactéries normales de l'organisme hors des cavités naturelles pendant la vie. (*Ibid.*, p. 992.)

WURTZ (R.). — Du choléra arsenical expérimental. (*Ibid.*, p. 1017.)

KETSCHER (de Saint-Péterbourg). — De l'immunité contre le choléra conférée par le lait. (*Ibid.*, 1893, p. 32.)

L'abbé MAUMUS. — Sur la transformation de l'amidon végétal en sucre par le bacille du charbon. (*Ibid.*, 1893, p. 107.)

BOURGES (H.). — Myélite aiguë expérimentale produite par l'érysipélocoque (*Ibid.*, 1893, p. 184.)

TABLE DES MATIÈRES

SECTION I

TITRES SCIENTIFIQUES. — ENSEIGNEMENT

SECTION II

TRAVAUX ORIGINAUX

MALADIES INFECTIEUSES. — BACTÉRIOLOGIE

Charbon.

Pages.

Choléra.

Tuberculose.

Morve.

Vaccine.

Maladies vénériennes.

Divers sujets de Bactériologie.

Technique bactériologique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE ET SPÉCIALE. — PATHOLOGIE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Stéatose. — Inflammation. — Suppuration.

Pathologie rénale.

Pathologie hépatique.

Pathologie de l'appareil respiratoire.

Pathologie du système nerveux.

Pathologie du Sang et du Chyle.

Physiologie normale et pathologique de la Sueur. — Salive.

SECTION III

TRAVAUX DIDACTIQUES ET DE CRITIQUE. — PUBLICATIONS DIVERSES

SECTION IV

TRAVAUX FAITS DANS LE LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — [illegible].